3 1761 05443169 7

LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

mit Einschluß der physikalischen Chemie der Zellen und Gewebe
und des Stoff- und Kraftwechsels des tierischen Organismus

IN VORLESUNGEN

Von

EMIL ABDERHALDEN

PROFESSOR DR. MED. ET PHIL. H. C.
DIREKTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES D. UNIVERSITÄT HALLE A.S.

Fünfte, neu bearbeitete Auflage.

I. TEIL.

DIE ORGANISCHEN NAHRUNGSSTOFFE UND IHR VERHALTEN IM ZELLSTOFFWECHSEL

MIT 2 FIGUREN.

189759.
11.6.24.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I., MAHLERSTRASSE 4

1923.

QP
514
A3
1923
T. 1

Alle Rechte, gleichfalls das der Übersetzung in die russische Sprache vorbehalten.

Englische und russische Übersetzung erschienen.

Printed in Austria. — Copyright, 1922, by Urban & Schwarzenberg, Berlin.

Germany

Vorwort.

Auf allen Teilgebieten der physiologisch-chemischen Forschung sind Fortschritte erzielt worden. Sie spiegeln sich in der Darstellung der neuen Auflage des Lehrbuches wider. Es ist immer eine große Freude, an Stelle von bloßen Vermutungen und von Wahrscheinlichkeitsschlüssen festgefügte Tatsachen mitteilen zu können. Es sei in dieser Hinsicht hervorgehoben, daß unsere Kenntnisse über den stufenweisen Abbau der Kohlehydrate wesentlich gefördert und ferner ganz enge Beziehungen zwischen Cholesterin und der Cholsäure und ihren Verwandten aufgefunden worden sind.

Die Art der Darstellung ist sich gleich geblieben. Es ist absichtlich nicht auf die Eigenschaften, die Darstellungsmethoden der einzelnen Verbindungen usw., eingegangen worden. Es sei in dieser Hinsicht auf das Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. I—IX, Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, das Biochemische Handlexikon, Bd. I—X, Verlag Julius Springer, Berlin, und das Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. I—X, Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, hingewiesen.

Möge die neue Auflage wieder Freunde finden! Sie soll Kunde davon geben, daß trotz aller Nöte der Zeit der Forschergeist ungebrochen und der Fortschritt der Wissenschaft unaufhaltbar ist.

Halle a. S., im Oktober 1922.

Emil Abderhalden.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorlesung I.

Einleitung 1

Vorlesung II.

Kohlehydrate. Allgemeines. — Monosaccharide. — Glukuronsäure. — Stickstoffhaltige Kohlehydrate. — Zyklosen 12

Vorlesung III.

Kohlehydrate. II. Polysaccharide. Glukoside 46

Vorlesung IV.

Kohlehydrate. III. Bildung der Kohlehydrate im Pflanzenorganismus. Die Rolle der Blattfarbstoffe bei der Synthese von organischer Substanz aus Kohlensäure und Wasser. Die Herkunft der Asymmetrie der Bausteine der Lebewesen 75

Vorlesung V.

Kohlehydrate. IV. Verhalten der Kohlehydrate im tierischen Organismus. Abbau der zusammengesetzten Kohlehydrate im Darmkanal. Wirkung der Darmflora auf die Kohlehydrate 95

Vorlesung VI.

Kohlehydrate. V. Verhalten der Kohlehydrate im Zellstoffwechsel. Ihr Auf- und Abbau. Die Stoffwechselzwischen- und -endprodukte der Kohlehydrate . . . 111

Vorlesung VII.

Kohlehydrate. VI. Die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels. — Alimentäre Glukosurie. — Zuckerzentrum. — Bedeutung der Nebennieren für den Zuckerstoffwechsel der Leber 142

Vorlesung VIII.

Kohlehydrate. VII. Die Beziehungen der Pankreasdrüse zum Kohlehydratstoffwechsel 168

Vorlesung IX.

Kohlehydrate. VIII. Diabetes melitus 178

Vorlesung X.

Kohlehydrate. IX. Bildung der Azetonkörper. Phlorhizinglukosurie. Herkunft der Kohlehydrate im tierischen Organismus 189

Vorlesung XI.

Fettstoffe und ihre Bausteine. Fettsäuren und Glyzerin 210

Seite

Vorlesung XII.

Fette mit hochmolekularem einwertigem Alkohol als Baustein. Sterinester. Sterine. Gallensäuren 224

Vorlesung XIII.

Phosphatide und ihre Bausteine 238

Vorlesung XIV.

Fette. Phosphatide. Sterine. Bildung der Fette, Phosphatide und ihrer Bausteine, sowie der Sterine im Pflanzenreich. Verhalten der Fette und Phosphatide im tierischen Organismus. Ihr Abbau im Darmkanal 253

Vorlesung XV.

Fette. Phosphatide. Sterine. 2. Das Verhalten der Fette, Phosphatide und Sterine im tierischen Organismus. Ihre Beteiligung am Zellstoffwechsel. Die Stoffwechselzwischen- und -endprodukte der Fette und Phosphatide und ihrer Bausteine 271

Vorlesung XVI.

Fette. Phosphatide. Sterine. 3. Die Wechselbeziehungen der Bausteine der Fette zu denen der Eiweißstoffe und zum Traubenzucker. Das Verhalten der Phosphatide und der Sterine im Zellstoffwechsel 290

Vorlesung XVII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. Aminosäuren 310

Vorlesung XVIII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 2. Aminosäuren. Die Art ihrer Verknüpfung im Eiweißmolekül. Peptone. Polypeptide 340

Vorlesung XIX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 3. Die Struktur der Eiweißstoffe. Polypeptide als Bestandteile der Peptone 361

Vorlesung XX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 4. Eigenschaften der Eiweißstoffe. Ihre Einteilung, Zusammensetzung und ihr Vorkommen 383

Vorlesung XXI.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 5. Bildung der Aminosäuren und der Eiweißstoffe im Pflanzenorganismus. Assimilation des Stickstoffs. Sein Kreislauf in der Natur. Herkunft der übrigen am Aufbau der Proteine beteiligten Elemente 405

Vorlesung XXII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 6. Der Eiweißstoffwechsel der Pflanze. Die Beziehungen der Aminosäuren zu den Betainen und Alkaloiden. Abbau der Aminosäuren in den höheren Pflanzen, ferner durch Bakterien und Hefezellen 432

Vorlesung XXIII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 7. Verhalten der Eiweißstoffe im tierischen Organismus. Ihr Abbau im Magendarmkanal 461

Seite

Vorlesung XXIV.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 8. Verhalten der Eiweißstoffe im tierischen Organismus. Ihr Abbau im Darmkanal 485

Vorlesung XXV.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 9. Verhalten der Aminosäuren im Darmkanal. Die Wirkung der Darmflora 504

Vorlesung XXVI.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 10. Verhalten der von der Darmwand aufgenommenen Abbaustufen der Proteine jenseits des Darmkanals 528

Vorlesung XXVII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 11. Die Bildung von Aminosäuren im Zellstoffwechsel 545

Vorlesung XXVIII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 12. Der Abbau der Aminosäuren im Zellstoffwechsel. Die Endprodukte des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels 567

Vorlesung XXIX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 13. Der Abbau der Aminosäuren im Zellstoffwechsel. Neubildung von Aminosäuren 593

Vorlesung XXX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine. 14. Verwendung von Aminosäuren zu Synthesen im Zellstoffwechsel. Ihre Beziehungen zu den Kohlehydraten und den Bausteinen der Fette und der Phosphatide. Stoffwechselprodukte, die in direkten Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren stehen. Eiweißabkömmlinge zusammengesetzter Natur, die in ihrem Aufbau mit keiner der bekannten Eiweißabbaustufen übereinstimmen 617

Vorlesung XXXI.

Nukleoproteide. Nukleinsäuren und ihre Bausteine 643

Vorlesung XXXII.

Nukleoproteide. Nukleinsäuren und ihre Bausteine. 2. Entstehung der Nukleoproteide und der Nukleinsäuren nebst ihren Bausteinen in der Pflanzen- und Tierwelt. Ihr Verhalten im tierischen Organismus. Die Stoffwechselendprodukte der Bausteine der Nukleinsäuren. Störungen des Purinstoffwechsels 661

Vorlesung XXXIII.

Blatt- und Blutfarbstoff. Chlorophyll und Hämoglobin. Ihre Herkunft und ihr Verhalten im tierischen Organismus. Die Beziehungen des Hämatins zum Gallenfarbstoff und zum Urobilin. Sonstige Farbstoffe . . . 687

Sachverzeichnis 719

Vorlesung I.

Einleitung.

Die Physiologie wird allgemein als die Lehre vom Leben bezeichnet. Die Lebenserscheinungen der einzelnen Zellen, bestimmter Organe und aus verschiedenen Zellstaaten aufgebauter Organismen sind es, die der Physiologe zu erforschen strebt. Er will wissen, weshalb die einzelne Zelle „lebt", wodurch sie sich von einer toten unterscheidet, welche Funktionen sie erfüllt, und wie diese in allen einzelnen Teilvorgängen sich ergeben und untereinander zusammenhängen usw. Durchblättern wir die vorhandenen Hand- und Lehrbücher der Physiologie, dann finden wir, je mehr die Verfasser bestrebt sind, Vorgänge in Lebewesen zu schildern, die mit exakten Methoden analysierbar sind, um so weniger vom Leben selbst. Auf Schritt und Tritt begegnen wir Forschungsmethoden, Arbeitshypothesen und Vorstellungen, die ohne weiteres die nahen Beziehungen der Physiologie zu den exakten Naturwissenschaften klarlegen. Besonders eng verknüpft ist die Physiologie in allen ihren Teilen mit den beiden Disziplinen Physik und Chemie. Jeder Fortschritt auf diesen Gebieten, sei es in der Methodik, in den Fragestellungen oder in den Forschungsresultaten, spiegelt sich unmittelbar in der physiologischen Forschung wieder.

Den tiefgehenden Einfluß der erwähnten Nachbargebiete auf die Forschung auf dem Gebiete der Physiologie zeigt ohne weiteres die Entwicklungsgeschichte der Physiologie. Es sei unter anderem daran erinnert, welch große Bedeutung für die physiologische Forschung die Beobachtung *Galvanis* (1790), daß ein mit zwei verschiedenen Metallen in Berührung kommender Froschschenkel zuckt, hatte. Die Elektrophysiologie entwickelte sich von dieser Feststellung und den an sie anschließenden Forschungen *Voltas* aus. Den fundamentalen Forschungen des genialen Physikers und Physiologen *Helmholtz* verdankt die Optik und Akustik ihre genauesten Grundlagen.

Ein mächtiges Fundament der gesamten Physiologie bildet der durch *Robert Mayer* (1842) geführte Beweis, daß die Summe der Energieformen im Weltall unveränderlich ist. *Rubner* verdanken wir den ersten exakten Beweis dafür, daß das Gesetz der Erhaltung der Energie auch für den tierischen Organismus gilt. Damit ist eine Grundlage geschaffen worden, die uns gestattet, die Zellvorgänge vom energetischen Standpunkte aus in exaktester Weise zu verfolgen. Eine Fülle von Fragestellungen aller Art war die Folge dieser Erkenntnis.

Gewaltig war von jeher auch der Einfluß der führenden Chemiker auf die Entwicklung der Physiologie. Von ihnen stammen zum allergrößten Teil die Grundlagen unserer Kenntnisse des chemischen Aufbaues der Nahrungsstoffe und der Zellbestandteile. *Justus Liebig, Wöhler, Lavoisier,* Forscher, die an der Wiege des so gewaltig aufgeblühten Forschungsgebietes „Chemie" standen, wandten ihr Interesse bereits in hervorragendem Maße chemischen Vorgängen in lebenden Zellen zu. Die Beziehungen der chemischen Forschung zu Vorgängen in der lebenden Natur haben sich im Laufe der Zeit mehr und mehr gefestigt; sei es, daß der Chemiker der Pflanzen- und Tierzelle ihre Geheimnisse bei der Synthese bestimmter Stoffe ablauscht, sei es, daß er möglichst lückenlos die Zellbestandteile in reinem Zustand abtrennt und durch Ab- und Umbau ihre Natur, Struktur und Konfiguration aufzuklären sucht.

Welch gewaltigen Einfluß die Forschungen der Chemiker auf diesen Gebieten gehabt haben, zeigt am besten ein Blick auf die Entwicklung unserer Kenntnisse des Stoffwechsels einzelner Zellen, ganzer Organe und aus mannigfaltigen Zellstaaten zusammengesetzter Organismen. So sind unsere Kenntnisse des Fettstoffwechsels unmittelbar mit der Aufklärung der Struktur der Fette durch *Chevreul* und *Berthelot* verknüpft. Das Schicksal der Kohlehydrate, der Eiweißstoffe, der Nukleinsäuren und ihrer Abkömmlinge im Tier- und Pflanzenorganismus wäre heute noch in tiefes Dunkel gehüllt, wenn nicht vor allem *Emil Fischer,* der geniale Förderer chemischer und physiologisch-chemischer Forschungen, die Struktur dieser Stoffgruppen und ihre Beziehungen zueinander klargelegt hätte. Wie reizvoll gestalten sich ferner die Forschungen von *Willstätter* über die Blatt- und Blütenfarbstoffe. Wie fesselt uns das erfolgreiche Vordringen jener Forscher — *William Küster, Hans Fischer, R. Willstätter* —, die den Aufbau des Blutfarbstoffes und insbesondere seines eisenhaltigen Anteiles, des Hämatins, zu enträtseln suchen! Die festgestellten engen Beziehungen zwischen Blatt- und Blutfarbstoff rufen nach einer durch lückenlose Tatsachen belegten Feststellung der Ursachen der biologisch ganz verschiedenen Funktionen der genannten kompliziert gebauten Verbindungen. Gleichzeitig möchten wir erfahren, ob sie direkte Beziehungen zueinander unterhalten, und ob sie in Pflanze und Tier von gemeinsamen Bausteinen aus ihren Ursprung nehmen. Eine Fülle ungelöster Probleme harrt des Augenblicks, in dem die letzte Hülle fällt, die uns den Einblick in die Gesamtstruktur der genannten Verbindungen noch behindert. Vorläufig überspinnen zahlreiche Hypothesen die von der exakten, experimentellen Forschung offen gelassenen Lücken. Ein weiteres wichtiges Beispiel, wie die Aufklärung der Struktur von Verbindungen Zusammenhänge klar legt, zeigt uns die Chemie des Cholesterins und der Gallensäuren bzw. eines ihrer Bausteine, der Cholsäure. Die Forschungen von *Windaus* und *Borsche* haben bei der Zerlegung dieser Verbindungen zu einer eng verwandten Abbaustufe geführt, die eindeutig ergibt, daß die erwähnten Stoffe in enger Beziehung zueinander stehen.

Weitere mächtige Impulse sind seit den grundlegenden Arbeiten *van't Hoffs, Arrhenius'* und *Ostwalds* von dem Gebiete der physikalischen Chemie ausgegangen. Die neueren Anschauungen über das Verhalten gelöster Stoffe in Flüssigkeiten ergaben ganz neue Forschungsrichtungen, insbesondere bei Problemen der Resorption, des Stofftransportes und der Aus-

scheidung. Hatte man begonnen, die Wirkung bestimmter Verbindungen im Organismus in erster Linie mit ihrem chemischen Bau in Beziehung zu bringen, so sah man bald ein, daß ihre physikalischen Eigenschaften nicht vernachlässigt werden dürfen. Von zahlreichen Gesichtspunkten aus hat das Studium des kolloiden Zustandes eine Summe von Anregungen für die Erforschung vieler Zellvorgänge erbracht. Immer mehr erkennen wir, wie bedeutungsvoll der physikalische Zustand der Zellbestandteile für ihre Funktionen ist. Wir stehen im Beginn einer reiche Frucht versprechenden Forschung.

So sehen wir denn von allen Seiten die physiologische Forschung, von den Fortschritten der Nachbargebiete Physik und Chemie mächtig beeinflußt und gefördert, und es will fast scheinen, als ob das Forschungsgebiet des Physiologen zur Zeit da seine Grenzen findet, wo das objektive Experiment, das Messen und Wägen aufhört. Über die Berechtigung einer solchen Begrenzung kann man verschiedener Meinung sein. Man wird im Prinzip dem Physiologen *Bunge* recht geben müssen, wenn er zum Ausdruck bringt, daß die Grundlage der physiologischen Forschung in erster Linie eine genaue Kenntnis der Funktionen derjenigen Organe sein müsse, mit denen wir all das in unser Bewußtsein aufnehmen, was in der Natur vorgeht. Es sind dies unsere Sinnesorgane. Eine genaue Kenntnis der Art und Weise, wie die einzelnen Wahrnehmungen uns zum Bewußtsein kommen, in welcher Art wir die einzelnen Eindrücke festlegen, wie wir sie mit dem übrigen Inhalt unseres Bewußtseins in Zusammenhang bringen und im einzelnen Fall willkürlich oder unwillkürlich reproduzieren, würde ohne Zweifel die Art unserer Naturbeobachtung tief beeinflussen und in manchen Fällen uns vor übereilten Analogieschlüssen und dem überragenden Einfluß von Hypothesen aller Art bewahren. Die Erforschung der erwähnten Probleme ist mehr und mehr von den Physiologen vernachlässigt und den Psychologen überlassen worden. Wie mir scheint mit Unrecht, denn eine ersprießliche Erforschung der psychischen Eigenschaften der Zellen erfordert mehr als jedes andere Sondergebiet der Physiologie eine gründliche Kenntnis der Methoden und Ergebnisse der experimentell-physiologischen Forschung, sollen nicht Psychologen und Physiologen aneinander vorbei arbeiten. Die moderne Psychologie gestaltet sich immer mehr zu einer experimentellen Wissenschaft aus. Methoden, die in der übrigen Physiologie Verwendung finden, werden direkt oder verändert angewandt. So besteht denn die Hoffnung, daß wohl der interessanteste und zugleich wichtigste Teil der Physiologie sich wieder enger an die übrigen Teile dieses Forschungsgebietes anschließen wird und dereinst, wenn die richtigen Methoden und vor allem neue Wege gefunden sind, führend für manches Gebiet der Physiologie werden wird.

Man wird nun die Frage aufwerfen, ob denn die Physiologie keine eigenen Methoden besitzt. Wir haben bis jetzt den tiefen Einfluß, den die Forschungsgebiete Chemie und Physik von jeher auf die physiologische Forschung ausgeübt haben, besprochen und dadurch vielleicht den Eindruck erweckt, als wäre die Physiologie ein unselbständiges Forschungsgebiet. Dem ist nun durchaus nicht so. Die Physiologen haben zahlreiche eigene Methoden geschaffen. Das direkte Experiment an Pflanze und Tier führte zu eigenartigen, dem Versuchsobjekt und den besonderen Fragestellungen angepaßten Versuchsanordnungen. Manche Beobachtungen wirkten

befruchtend auf andere Forschungsgebiete, und vor allem hat die Physiologie der Physik und Chemie manche neue Methode zugeführt und auf mancherlei Probleme jener Gebiete befruchtend gewirkt. Überall, wo wir hinblicken, finden wir in der physiologischen Forschung das Bestreben, Brücken zu den exakten Wissenschaften hinüber zu schlagen. Sind auch die Methoden, mit denen ein bestimmter Befund erhoben wird, eigener Art, und steht er zunächst scheinbar ohne jede Analogie da, so ruht der Forschergeist nicht eher, bis die Beziehungen zu bekannten Vorgängen in der unbelebten Natur aufgefunden sind.

Der Forscher braucht Erklärungen für die von ihm gemachten Beobachtungen, soll seine Forschung nicht auf die Dauer eines bestimmten Planes entbehren. Der Lehrer ist ebenfalls darauf angewiesen, die durch das Experiment der Natur entlockten Geheimnisse in gegenseitige Beziehungen zu bringen. So füllen denn neben Tatsachen Theorien und Hypothesen oder, wie *Semper* sie sehr bezeichnend nennt, „Rastvorstellungen" einen wesentlichen Teil des Forschungsgebietes „Physiologie" aus. Manche davon sind mit den Tatsachen so eng verwoben, daß ihr Vorhandensein fast ganz vergessen ist und sie als festgewonnenes Gut behandelt werden. Der gleichen Erscheinung begegnen wir bei den sogenannten exakten Naturwissenschaften, der Physik und Chemie. Bei beiden Gebieten bilden Theorien und Hypothesen mächtige Stützpfeiler. Es sei nur an die hypothetischen Vorstellungen der verschiedenartigen Ätherschwingungen erinnert, an die Annahme bestimmter Strukturen und Konfigurationen bestimmter Verbindungen usw. Alle diese Vorstellungen, die eine große Summe von Einzelbeobachtungen zu einem einheitlichen Bild zusammenfassen und der Forschung ganz bestimmte Wege weisen, sind uns so geläufig geworden, daß wir ihre wahre Natur oft ganz übersehen und geneigt sind, mit den herrschenden Anschauungen in Widerspruch stehende Beobachtungen als fehlerhafte anzusehen, oder aber auch durch eine besondere, sogenannte Hilfshypothese mit der Haupthypothese zu vereinigen.

Auf dem Gebiete der Physiologie spielen die Theorien und Hypothesen eine ganz besonders große Rolle. Ihre Anzahl ist eine sehr große. Man kann über die Bedeutung von Erklärungsversuchen gemachter Feststellungen verschiedener Ansicht sein. Ganz entbehrlich werden die erwähnten Hilfsmittel unserer Forschung nie werden. Sie beleben das nackte Tatsachenmaterial der experimentellen Forschung. In einem Punkte sind wohl alle Forscher einig, nähmlich darin, daß Theorie und Hypothese der tatsächlichen Beobachtung nicht gleichwertig sind. Niemals dürfen Tatsachen einer herrschenden Theorie angepaßt werden. Stets hat sich die Erklärung nach den Versuchsresultaten zu richten. Das Umgekehrte darf nie der Fall sein.

Den Theorien und Hypothesen ist im allgemeinen kein langes Leben beschieden. Sie werden meist an Hand einiger weniger Beobachtungen aufgestellt und suchen diesen gerecht zu werden, und gleichzeitig eröffnen sie Ausblicke für weitere Forschungen. Bald werden Tatsachen bekannt, die der herrschenden Anschauung widersprechen. In diesem Augenblick muß die alte Vorstellung fallen und neuen Anschauungen Platz machen. Manche Hypothese erweist sich auf Jahre hinaus als fruchtbare Führerin auf dunklen Pfaden. Sie führt auf schwierigem Gelände über mancherlei

Hindernisse zu einer kleinen Anhöhe, von der aus der Forscher erkennt, daß es ihm geglückt ist, das Licht der Wissenschaft eine kleine Strecke vorwärts zu tragen, gleichzeitig bemerkt er aber, daß ein viel einfacherer Weg ihn weiter geführt haben würde, und verfolgt er diesen zurück, dann wird ihm klar, daß dieser Pfad mit längst begangenen Wegen in direktem Zusammenhang steht, ja vielleicht entdeckt er sogar, daß der von ihm gewählte Pfad bereits Spuren, die andere Forscher zurückgelassen haben, aufweist. Sehr häufig erweist sich ein solcher Weg auch als Irrweg. Der Forscher darf dann nicht stehen bleiben, sondern er muß den Weg schleunigst verlassen und einen Pfad einschlagen, der die vorliegenden Tatsachen als Marksteine hat.

Schon diese wenigen Bemerkungen zeigen, welch hohe Bedeutung Theorien und Hypothesen für die gesamte Naturforschung haben. Sie erfüllen ihre Aufgabe, wenn sie locker aufgebaut und leicht entfernbar angebracht sind. Sie können aber dann zu einer großen Gefahr für den Fortschritt jeder Forschung werden, wenn sie als feste Barrikaden erst nach jahrelangem Ansturm fallen. Muß schon der Forscher den Wert von Hypothesen und Theorien genau abschätzen können und in der Lage sein, fern von jeder Schulmeinung zu forschen, so ist es noch in viel höherem Maße notwendig, daß der Studierende die Grenzen zwischen Tatsachen und bloßen Anschauungen und Erklärungsversuchen genau überblicken kann. Die Tatsachen werden dauernd ihren Wert behalten. Die Theorien und Hypothesen dagegen sind vergänglich. Derjenige, der jetzt den Stand unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Physiologie in sich aufnimmt, wird bei den raschen Fortschritten der gesamten Forschung leicht in wenigen Jahren neuen Ergebnissen der experimentellen Physiologie ratlos gegenüberstehen, wenn ihm nicht das die einzelnen Tatsachen zusammenfassende Geflecht von Hypothesen kenntlich gemacht wird. Aus diesem Grunde werden wir Tatsachen und Anschauungen stets scharf gegeneinander abheben. Es wird dann demjenigen, der der Forschung weiter folgen will, nicht schwer fallen, alte Vorstellungen durch neue zu ersetzen, wenn er die Tatsachen als gesichertes Gut immer wieder unverändert und nur durch neue Befunde ergänzt, wiederfindet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß durch diese Art der Darstellung der Eindruck einer gewissen Unsicherheit in der ganzen Forschung hervorgerufen wird. Eine elegante Überkleidung der zahlreichen noch vorhandenen Lücken unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der Physiologie durch weit ausblickende Hypothesen mag für den Augenblick mehr Befriedigung geben. Sie nimmt jedoch dem Studierenden die Möglichkeit, mit den weiteren Fortschritten der Wissenschaft Schritt zu halten.

Aus den gegebenen Darlegungen ergibt sich ohne weiteres, daß für ein fruchtbringendes Studium der Physiologie eine gründliche Kenntnis der Grundtatsachen der Physik und Chemie unerläßlich ist. Vor allem kann nicht genug auf den hohen Wert praktischer Übungen auf beiden Gebieten hingewiesen werden. Experimentelle Wissenschaften können vom Lernenden nie und nimmer nur aus Vorlesungen und Büchern in vollster Tiefe ausgeschöpft werden. Der eigene, wenn zunächst auch noch ungeschickte Versuch lehrt mehr als die eingehendste Schilderung eines solchen!

Die Physiologie unterhält jedoch nicht nur enge Beziehungen zu den genannten beiden Disziplinen, sondern auch zur Anatomie. Eine genaue

Kenntnis des makroskopischen und mikroskopischen Baues der einzelnen Organe der Pflanzen- und Tierorganismen bildet die Grundlage, von der aus erst ein Verständnis der Funktionen der einzelnen Gewebs- und Zellarten möglich ist. Die Funktionen der einzelnen Organe sind meistens an ganz verschiedenen Pflanzen- und Tierarten studiert worden. Bald wurde durch vergleichende Untersuchungen an verschiedenen Arten eine breitere Basis zum Verständnis der Bedeutung eines bestimmten Organes geschaffen, bald bedingten besondere Verhältnisse, daß das Studium der Funktionen bestimmter Gewebe nur bei einer ganz bestimmten Tierklasse erfolgreich durchgeführt werden konnte. Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, daß vergleichende Studien auf dem Gebiete der Zoologie und Botanik den Einblick in die Funktionen bestimmter Organe ganz wesentlich erweitern. Auch die Berücksichtigung entwicklungsgeschichtlicher Ergebnisse — Ontogenese und Phylogenese — liefert manche neue Gesichtspunkte. Von ganz besonders hoher Bedeutung ist für das Studium der Physiologie die jetzt so hoch entwickelte Vererbungslehre. Von diesem Forschungsgebiete aus erhalten wir fortlaufend neue Anregungen der mannigfaltigsten Art.

Nachdem wir festgestellt haben, welche Kenntnisse erforderlich sind, um das Studium der Physiologie erfolgreich in Angriff nehmen zu können, wollen wir uns noch die Frage vorlegen, welche Bedeutung die Physiologie für die übrigen medizinischen Disziplinen hat. Sie bildet kurz gesagt die Grundlage für die gesamte Pathologie. Die Beziehungen zwischen den Forschungsgebieten Pathologie und Physiologie waren noch nie so innige, wie es zurzeit der Fall ist. Der Pathologe betrachtet die Funktionen der nach irgend einer Richtung veränderten Organe nicht mehr als etwas vollständig Neuartiges, sondern er vergleicht sie mit den Funktionen des gesunden Organes und sieht in ihren Abänderungen den Ausdruck einer Anpassung an veränderte Bedingungen. Fände diese nicht statt, dann läge etwas „Pathologisches“ vor! Aus dieser engen Zusammenarbeit von Physiologie und Pathologie hat nicht nur die letztere Disziplin großen Nutzen gezogen, sondern auch die erstere. Die Beobachtungen der Kliniker an erkrankten Individuen haben nicht nur manche Befunde, die durch Tierversuche erhoben worden sind, ergänzt und erweitert, sondern in vielen Fällen hat die Pathologie die Physiologie bei der Erforschung der Funktionen bestimmter Organe erst auf die rechte Spur gebracht.

Eine überaus wertvolle Ergänzung der Wechselbeziehungen zwischen Physiologie und Pathologie liefert die pathologische Anatomie. Die genaue Lokalisation bestimmter Veränderungen einzelner Gewebsarten gibt dem vom Pathologen erhobenen Befund in vielen Fällen erst eine sichere Deutung. Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß die bestimmten Erkrankungen zugrunde liegenden Organveränderungen experimentell durch ganz bestimmte Eingriffe hervorgerufen werden können. Die dann auftretenden Folgeerscheinungen lassen sich durch derartige Versuche eindeutiger studieren, weil sich Komplikationen aller Art ausschließen lassen. Es besteht kein Zweifel, daß dieses junge Forschungsgebiet unsere Kenntnisse der Funktionen der einzelnen Organe bedeutend vertiefen wird. Einen großen Ansporn wird die erwähnte Forschung erhalten, wenn unsere Kenntnisse und vor allen Dingen auch die Forschungsmethoden auf dem Gebiete des Zellstoffwechsels reichhaltigere geworden sind. Der einfache

Befund einer morphologischen Veränderung bestimmter Zellarten kann in keinem Falle ein abschließendes Urteil über ihren Funktionszustand abgeben, es sei denn, daß die Zellen ganz zerstört seien. Eine Zelle kann schwere, sofort ins Auge fallende Veränderungen aufweisen und trotzdem ihre verschiedenartigen Funktionen oder doch einzelne davon uneingeschränkt oder doch in genügender Weise durchführen. Es kann aber auch der Fall eintreten, daß ein Organ dem pathologischen Anatomen als ganz normal erscheint, und trotzdem können bestimmte Zellarten in manchen ihrer Funktionen vollständig versagen. Die Ergänzung rein morphologischer Betrachtung der Zellen durch eine Prüfung ihrer einzelnen Funktionen wird die Bedeutung der Ergebnisse dieses Forschungsgebietes ganz wesentlich erhöhen.

Ein besonders reizvolles Gebiet, das immer engere Beziehungen zur Physiologie gewinnt, stellen all die mannigfaltigen Abwehrmaßregeln gegen fremdartige Stoffe und Zellarten — Amöben, Bakterien usw. — dar. Hierher gehören die den Infektionen mit bestimmten Zellarten folgenden Reaktionen des befallenen Organismus. Das Studium dieser Erscheinungen hat zu Ergebnissen geführt, die für die Physiologie von grundlegender Bedeutung geworden sind. Im Laufe der Zeit haben sich auf dem Gebiete der Immunitätsforschung Anschauungen entwickelt, die in engster Beziehung zu Vorstellungen getreten sind, die der Physiologe sich über den Zellstoffwechsel gebildet hat.

Nicht unerwähnt darf bleiben, daß die Pharmakologie mit der experimentellen Therapie ebenfalls in gewissem Sinne angewandte Physiologie darstellt. Ein fruchtbringendes Studium der Pharmakologie und der Toxikologie ist ohne gründliche Kenntnisse der normalen Funktionen der einzelnen Organe undenkbar. Wir wollen wissen, wo die einzelnen Verbindungen angreifen, welche Zellen sie beeinflussen, welche Funktionen sie quantitativ oder qualitativ verändern. Das therapeutische Handeln des Arztes wird dann ein zielbewußtes sein, wenn er im einzelnen Falle die Wirkung des von ihm gewählten Mittels genau überblicken kann.

Selbst Gebiete, die scheinbar mehr als andere klinische Fächer ein rein praktisches Gepräge zeigen, wie Chirurgie, Geburtshilfe, Dermatologie usw., stehen heute viel mehr als je in engstem Zusammenhang mit der physiologischen Forschung. Vor allem sind es die Wechselbeziehungen der einzelnen Organe zueinander, die zu gemeinsamen Forschungen auf all diesen Gebieten rufen. Der Chirurg muß z. B. wissen, ob bestimmte Organe lebenswichtig sind. Um Muskeln, Sehnen usw. zu verpflanzen, muß er die Funktionen der einzelnen in Frage kommenden Gelenke ganz genau kennen. Ein erfolgreicher Orthopäde ohne gründliche Kenntnisse aller Einzelheiten der normalen Muskel- und Skelettfunktionen ist undenkbar. Den Geburtshelfer interessieren alle Teile der Physiologie, insbesondere die Fragen des Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind, Fragen des Wachstums usw. Daß endlich ein fruchtbringendes Studium auf den Gebieten der Pathologie der Sinnesorgane und des gesamten Nervensystems ohne genaue Kenntnis der Funktionen der entsprechenden normalen Organe unmöglich ist, braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden.

Nachdem wir nun die Stellung der Physiologie zu den mit ihr in Beziehung stehenden Forschungsgebieten erörtert haben, wollen wir zu der eingangs erörterten Frage nach der Berechtigung der Definition der Physiologie als Lehre vom Leben zurückkehren. Wir haben bereits betont, daß im wesentlichen der Physiologe in erster Linie jenen Vorgängen sein Interesse zuwendet, die er mit exakten Methoden erforschen kann. Sein Bestreben ist, all die komplizierten Zellvorgänge auf Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen, die wir auch in der unbelebten Natur antreffen. Der Forscher ist dann befriedigt, wenn es ihm geglückt ist, einen Vorgang, der scheinbar das Vorhandensein eines Lebewesens zur Voraussetzung hat, ohne dieses und in gleicher Art durchzuführen. Unaufhaltsam dringt die Forschung immer weiter vor. Es wird angestrebt, bestimmte Funktionen auf besondere Zellarten zurückzuführen. Sind solche Bestrebungen erfolgreich, dann wird versucht, die Zellen als solche auszuschalten und die gleichen Vorgänge mit aus ihnen bereiteten Auszügen durchzuführen.

Ein besonders lebhaft bearbeitetes Gebiet ist zurzeit die lückenlose Erforschung der Umwandlung bestimmter Stoffe im Zellstoffwechsel. Es genügt uns nicht mehr, nur mit den Anfangs- und Endprodukten des Stoffwechsels vertraut zu sein. Wir wollen alle Zwischenstufen kennen lernen, weil bekannt geworden ist, daß von solchen aus sich oft interessante Beziehungen zu Verbindungen ergeben, die ganz anderen Gruppen von Stoffen als die Ausgangsmaterialien angehören. Ferner besitzen solche Zwischenprodukte oft wichtige Wirkungen. Man stellt nun in gewissem Sinne der einzelnen Zellart Fragen. Der Physiologe zieht alle Möglichkeiten, die beim Abbau eines bestimmten Stoffes sich ergeben können, in Betracht. Es werden alle nur denkbaren Abbaustufen synthetisch dargestellt und der Zelle vorgelegt. Bleiben sie unberührt, dann wird geschlossen, daß die betreffende Verbindung der Zelle fremd ist. Findet dagegen ein weiterer Abbau durch sie statt oder verwertet sie das dargebotene Material sonstwie, dann nimmt man an, daß die betreffende Verbindung der Zelle vertraut ist. Auf diesem Wege sind schon eine große Zahl interessanter Resultate erhalten worden. Man wird freilich nicht allen gezogenen Schlußfolgerungen zustimmen können. Die Erfahrung hat uns gelehrt, daß kein Organ für sich besteht und somit auch keine Zellart. Alle stehen unter sich in Wechselbeziehungen. Sie ergänzen sich, helfen sich aus, senden sich Werkzeuge zur Bearbeitung bestimmter Materialien, geben vorbereitete Stoffe zur weiteren Verwandlung weiter usw. Arbeiten wir mit einem isolierten Organe allein, dann begeben wir uns der Hilfeleistungen durch andere Organe. Ferner hat es sich gezeigt, daß jede Zellart zur Durchführung ihrer mannigfaltigen Aufgaben ganz bestimmter Bedingungen bedarf. Diese einzuhalten oder gar nachzuahmen, ist im Einzelfalle infolge unserer mangelhaften Kenntnisse auf diesem Gebiete vielfach noch unmöglich. Wir können uns nur bestreben, möglichst „physiologische" Bedingungen herzustellen. Die Zelle arbeitet immer mit Spuren. Eine Anhäufung von Abbauprodukten kann an sich schon zu den schwersten Störungen führen. Wir greifen mit unseren Methoden gar oft recht roh in das feine Getriebe der Zellen ein und glauben dann, die auftretenden Reaktionen der Zellen als normale auffassen zu dürfen. Vor Fehlschlüssen auf diesem Gebiet der Forschung schützt uns nur die Anwendung möglichst vieler verschiedenartiger Forschungsmethoden. Zunächst wird der ganze Organismus studiert, dann das überlebende Organ,

dann folgt das Studium besonderer Zellarten, endlich schaltet man, wie schon oben erwähnt, jedes organisierte Wesen aus und arbeitet mit Auszügen aus Zellen. Auch der umgekehrte Weg ist schon erfolgreich begangen worden. Erst dann, wenn alle angewandten Methoden zu dem gleichen Befunde führen, darf das erhaltene Resultat als ein gesichertes betrachtet werden.

Genau in der gleichen Weise arbeitet der Physiologe, der mit physikalischen und physikalisch-chemischen Methoden arbeitet. Auch er ist bestrebt, den einzelnen Vorgang auf bestimmte Zellen oder Zellanteile zu begrenzen. Die erhaltenen Befunde sucht er mit Gesetzmäßigkeiten und Erscheinungen in Einklang zu bringen, die sich in der unbelebten Natur finden, oder er sucht sogar Modelle herzustellen, die entsprechende Erscheinungen zeigen, wie das untersuchte lebende Material.

So sehen wir denn die Physiologen auf verschiedenen Wegen jene Vorgänge in der belebten Natur studieren, die sich mit Methoden angreifen lassen, die wir verändert und angepaßt oder auch in ganz der gleichen Weise bei der Erforschung von Erscheinungen in der unbelebten Natur verwenden. Wir greifen jene Vorgänge im Geschehen der Zellen heraus, die sich auf Gesetzmäßigkeiten, die sich in der unbelebten Natur finden, zurückführen lassen. Alle jene Vorgänge, die dem gegenwärtigen Stande der exakten Naturwissenschaften entsprechend einer Erklärung noch unzugänglich sind bzw. nur durch rein metaphysische Spekulationen ohne sicheren Untergrund dem Verständnis in mehr oder weniger befriedigender Weise zugänglich gemacht werden können, werden zurzeit vom Physiologen nur wenig oder garnicht berücksichtigt. **Die Physiologie, wie sie heute gelehrt wird, umfaßt nicht die ganze Lehre vom Leben, sondern sie bringt in der Hauptsache nur jene Teilfunktionen der Zellen zur Darstellung, die zurzeit mit genauen Methoden erforschbar sind. Im wesentlichen wird das chemische und physikalische Geschehen studiert.**

Wir heben diesen Umstand deshalb besonders hervor, weil er uns jeder Diskussion über die Frage nach einer sogenannten Lebenskraft enthebt. Man hat früher vor mancher Fragestellung halt gemacht, weil man sich vorstellte, daß die lebenden Zellen mit Kräften arbeiten, die der unbelebten Natur fehlen. Es würde, wenn man sich einer solchen Vorstellung unbedingt beugen würde, mancher Fragestellung eine enge Grenze gezogen. Die Wissenschaft verträgt solche Einengungen nicht. Sie anerkennt keine Grenzen. So ist denn auch die Annahme einer besonderen Lebenskraft heftig bekämpft worden. Weder ist es bis jetzt geglückt, eine besondere, nur der belebten Natur eigene Energieform eindeutig nachzuweisen, noch ist es gelungen, zu beweisen, daß tatsächlich in der belebten Natur keine Energieform wirksam ist, die nur dieser eigen ist. Unsere Kenntnisse sind gegenwärtig auf allen Gebieten der Physiologie noch so lückenhaft, daß keine Zeit übrig bleibt, um das Problem der sogenannten Lebenskraft in Angriff zu nehmen. Jeder auch noch so winzig kleine Fortschritt auf dem Gebiet der experimentellen Forschung ist zurzeit unendlich viel bedeutungsvoller als eine noch so lange Abhandlung über Sein oder Nichtsein einer Lebenskraft!

Es gibt keine gegebene Form der Darstellung der Funktionen der Lebewesen und Zellen. Man kann die Funktionen der Organismen von den

mannigfaltigsten Gesichtspunkten aus darstellen. Es ist gewiß nicht das Richtige, wenn die Schilderung der einzelnen Zellfunktionen ausschließlich vom Experiment beherrscht wird. Wir müßten eigentlich hinausgehen und die Lebewesen in ihrem ganzen Werden, Sein und Vergehen an Ort und Stelle verfolgen. Jedes, auch das kleinste Lebewesen bietet in der Natur draußen eine Fülle der interessantesten Erscheinungen. Anatomisch ganz rätselhafte Organe werden uns ihrem Wesen nach sofort klar, wenn wir ihre Funktionen beobachten. Die Biologie vermag uns erst in ihrer Gesamtheit ein umfassendes Bild der Vorgänge in den einzelnen Lebewesen zu geben.

Wir werden im folgenden uns in der Hauptsache an die höher organisierten Lebewesen halten und jene Funktionen betrachten, die mit **Methoden der chemischen** und **physikalisch-chemischen Forschung** verfolgt worden sind. Wir werden mit der Frage beginnen, welche Stoffe der pflanzliche und vor allem der tierische Organismus braucht, um seinen Bestand zu erhalten, zu wachsen, sich zu vermehren und seine mannigfaltigen Bedürfnisse zu bestreiten. Wir werden jeden einzelnen dieser Stoffe, Nahrungsstoffe genannt, zunächst einer chemischen Natur nach betrachten und ihn dann auf seinem Weg im Verdauungsapparat verfolgen. Wir werden uns die Frage vorlegen, was mit ihm im gesamten Verdauungskanal geschieht, in welcher Form er zur Resorption gelangt, und wie er jenseits der Darmwand verarbeitet wird. Wir werden feststellen, welchen besonderen Bedürfnissen der einzelne Nahrungsstoffe dient, welche Beziehungen er zu besonderen Funktionen und Organen hat, und in welcher Form er schließlich den Körper wieder verläßt. Wir werden so die Verdauung, die Resorption, die Assimilation und den Abbau zu den Stoffwechselendprodukten und damit den Zellstoffwechsel kennen lernen. Der gesamte Stoffwechsel wird vom qualitativen Standpunkt aus betrachtet an uns vorüberziehen. Wir werden dann nach der Quantität der zur Erhaltung des Lebens unter bestimmten Bedingungen notwendigen Nahrungsstoffe fragen. Dieses Problem läßt sich, wie wir sehen werden, von zwei Gesichtspunkten aus betrachten. Wir werden die Nahrungsstoffe einmal als Körper mit bestimmtem chemischem Aufbau betrachten und dann deren Energieinhalt bei der Besprechung der Frage nach dem Nahrungsbedarf als Grundlage wählen. Diese Art der Darstellung wird am besten die inneren Zusammenhänge der einzelnen Umwandlungen der verschiedenen Nahrungsstoffe und die Beziehungen bestimmter Stoffe zu besonderen Zellfunktionen klarlegen. Möge sie dazu anregen, keinen Vorgang für sich allein zu betrachten, sondern überall nach Zusammenhängen zu suchen!

Die gewählte Art der Schilderung der einzelnen Stoffwechselvorgänge soll in erster Linie zum Nachdenken anregen und gleichzeitig auch ein klares Bild der Art und Weise geben, wie der Physiologe bestimmten Fragestellungen nachgeht. Die Physiologie ist ein Forschungsgebiet, das, wie kaum ein anderes, nur mit Gedankenarbeit erschlossen werden kann. Niemand wird mit Erfolg Physiologie studieren, wenn er nicht den Ergebnissen dieses Forschungsgebietes denkend folgt. In diesem Sinne bedeutet die Physiologie für das Studium der Medizin das, was die Philosophie für zahlreiche andere Disziplinen.

Der Arzt steht am Krankenbett vor einer Summe von Erscheinungen mannigfaltigster Art. Als echter Forscher wird er nicht ruhen, bis er sie

alle, so weit es möglich ist, auf ihre Grundursachen zurückgeführt hat. Seine Kenntnisse der normalen Funktionen der einzelnen Organe werden für sein ganzes Handeln maßgebend sein. Er wird nicht da und dort planlos ein Symptom nach dem anderen bekämpfen, sondern versuchen, durch Behebung der gemeinsamen Ursache eine Besserung der verschiedensten krankhaften Erscheinungen herbeizuführen. Das physiologische Denken wird dem Arzte bald eine große Überlegenheit über alle jene verschaffen, bei denen mit jedem Symptom, mag es noch so mannigfachen Ursachen entspringen, sich fast automatisch eine bestimmte Behandlungsart verknüpft. Nur der denkende Arzt wird auf die Dauer mit Erfolg und Befriedigung wirken. Er wird die medizinische Wissenschaft führen und ihr ein bestimmtes Gepräge und vor allem auch eine bestimmte Stetigkeit geben.

Die Ergebnisse der Physiologie lassen sich nicht auswendig lernen. Das Erworbene würde toter Ballast bleiben. Nur das wirklich denkend „Assimilierte" wird uns vertraut und läßt sich mit Erfolg zu neuer Gedankenarbeit verwenden. Es kann das demjenigen, der Physiologie zu studieren beginnt, nicht eindringlich genug eingeprägt werden. Das Erlernte bleibt gar häufig „gehirnfremd". Nur das Gedachte und mit Gedankenarbeit Errungene wird „gehirneigen" und bleibt uns vertraut.

Die gewählte Form der Darstellung führt zu Wiederholungen. Wir halten das für keinen Fehler. Es wird ein und derselbe Befund von ganz verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet. Dadurch wird erreicht, daß jede einzelne Tatsache Beziehungen mannigfaltigster Art zu anderen Ergebnissen erhält. Kein Geschehnis innerhalb des Organismus besteht für sich! Es hat erst dann allgemeineres Interesse, wenn wir seine mannigfaltigen Folgeerscheinungen möglichst lückenlos übersehen. Die Physiologie muß eine Schule der Logik sein! Es muß die Zeit kommen, in der kein Naturforscher ohne gründliche Kenntnis der Physiologie und kein Arzt ohne tiefes Eindringen in die Grundtatsachen der Naturwissenschaften und der gesamten Biologie denkbar ist. Ärzte waren früher unter den Führern der naturwissenschaftlichen Forschung mit an erster Stelle!

Jeder Versuch, die naturwissenschaftliche Vorbildung des Mediziners zu verkürzen, muß sich bitter rächen. Eine festgefügte, allen Ansprüchen entsprechende Grundlage ist die erste Bedingung bei der Aufführung eines Gebäudes! Wer möchte die Verantwortung tragen, wenn das immer mannigfaltiger sich entwickelnde Gebäude der medizinischen Wissenschaften auf ein immer mehr eingeengtes Studium der Grundlagen der ganzen Forschung aufgebaut würde? Wer kann heute sagen, was für den Mediziner entbehrlich, und was unbedingt notwendig ist? Ein gründliches Studium der Naturwissenschaften und der Physiologie wird dem Arzt eine stetige Quelle von Werten sein, die sein ganzes inneres Leben mitbestimmen wird. Befriedigung kann nur der Arzt haben, der mit seinem Handeln auf dem sicheren Boden der Wissenschaft steht. Er wird frei von jeder Schulmeinung bleiben und sich keinen Dogmen unterwerfen. Sein Wissen gibt ihm Mittel an die Hand, um jede neue Errungenschaft sofort auf ihren inneren Wert zu prüfen. Kurz, je gründlicher die naturwissenschaftliche Ausbildung des Arztes ist, um so besser wird er bei entsprechendem praktischen Können und bei wirklicher Eignung zum Beruf den Kampf ums Dasein bestehen.

Vorlesung II.

Kohlehydrate.[1]

Allgemeines. — Monosaccharide. — Glukuronsäure. — Stickstoffhaltige Kohlehydrate. — Cyclosen.

Die Kohlehydrate sind in der Natur weit verbreitet. Wir treffen sie vor allen Dingen in der Pflanzenwelt in einer kaum zu übersehenden Fülle mannigfaltigster Formen. Diesen entsprechen auch die verschiedenartigsten Funktionen, die sie in der Pflanzenzelle erfüllen. In der Tierwelt treten die Kohlehydrate gegenüber anderen Stoffen, insbesondere den Eiweißstoffen, zurück. Sie finden sich nicht nur in geringerer Menge, sondern es ist auch ihr Formenreichtum ein geringerer als in der Pflanzenwelt. Als Nahrungsstoffe sind die Kohlehydrate für den tierischen Organismus von größter Bedeutung. Die wichtigsten Repräsentanten der Kohlehydrate sind schon lange bekannt, am längsten wohl der Rohrzucker, der schon vor dem Beginne unserer Zeitrechnung in Indien aus dem Safte des Zuckerrohres durch Einkochen in fester Form gewonnen worden ist. Jetzt bildet neben dem Zuckerrohr die Zuckerrübe[2]) ein weiteres Ausgangsmaterial. Frühzeitig wurde auch der Traubenzucker erkannt. Rein dargestellt wurde er jedoch erst von *Marggraf* in der Mitte des 18. Jahrhunderts. Im Jahre 1615 hat ferner *Bartolleti*[3]) ein drittes Glied dieser Gruppe aus der Milch isoliert, nämlich den Milchzucker. Nennen wir noch die Zellulose und die Stärke, dann sind die Glieder der Kohlehydratgruppe erschöpft, die zu jener Zeit bekannt waren, als durch die Entdeckungen von *Lavoisier* und *Scheele* die organische Chemie begründet wurde. Sehen wir von einzelnen, allerdings sehr bedeutungsvollen Beobachtungen ab — z. B. von *Kirchhoffs* Befund, daß Stärke durch Kochen

[1]) Für eingehendere Studien dieser Gruppe von Verbindungen sind zu empfehlen: *Emil Fischer:* Untersuchungen über Kohlehydrate und Fermente (1884—1908). J. Springer. Berlin 1909; ferner *Edmund O. v. Lippmann:* Die Chemie der Zuckerarten. 2 Bde 3. Aufl. Braunschweig. Friedrich Vieweg & Sohn. 1904. — *B. Tollens:* Kurzes Handbuch der Kohlehydrate. 2 Bde. 2. Aufl. (1898). — Biochemisches Handlexikon, herausgegeben von *Emil Abderhalden.* 2. 1911 mit Ergänzungsbänden 8, 9 *(V. Grafe, Zemplén, Neuberg, Rewald, Euler, Lundberg).* — Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Herausgegeben von *Emil Abderhalden,* Abt. I. Teil 5. bearbeitet von *Zemplén* und *Nord.*

[2]) Entdecker ist *Marggraf* (1747): Ber. d. Berliner Akademie der Wissensch. 79. 1749 (1747).

[3]) *Fabricio Bartolleti:* Encyclopaedia dogmatica. 1615.

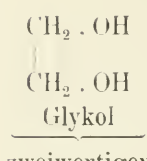
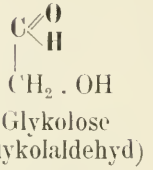
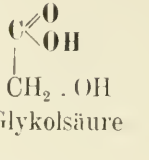
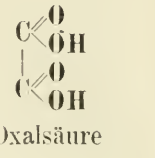
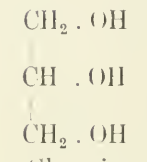
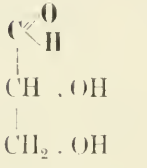
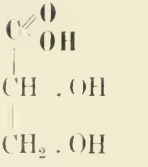
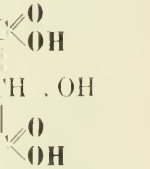
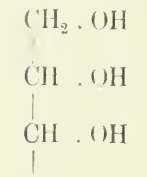
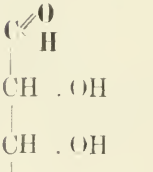
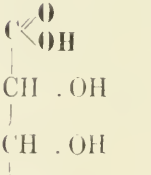
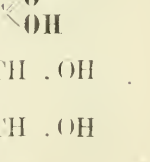
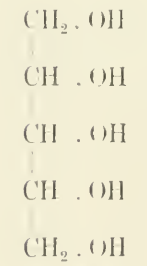
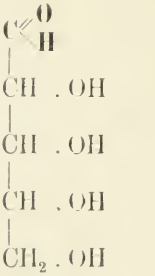
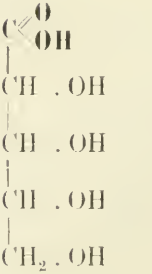
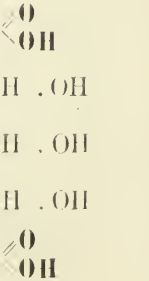
mit verdünnten Säuren in Traubenzucker zerfällt [1]), und daß derselbe Vorgang durch einen im Getreide oder Malz [2]) vorhandenen Stoff hervorgerufen wird —, so blieb bis in die neueste Zeit hinein die Chemie und damit unmittelbar die Physiologie der Kohlehydrate in ein großes Dunkel gehüllt, das erst den wichtigen Forschungen von *Kiliani* und vor allem von *Emil Fischer* wich. Wir werden im Verlauf der folgenden Betrachtungen sehen, wie eng die Entwicklung der Chemie der Kohlehydrate mit derjenigen der Chemie im allgemeinen und insbesondere der Strukturlehre verknüpft ist, und welch bedeutungsvolle Ausblicke sich mit der fortschreitenden Erkenntnis des Aufbaues der Kohlehydrate für große Gebiete der Biologie ergeben haben.

Die Kohlehydrate bestehen ganz allgemein aus den Elementen C, H und O. Sauerstoff und Wasserstoff finden sich im allgemeinen im Verhältnis von 1:2, also gerade so, wie beim Wasser $= OH_2$. Dies ist auch der Grund, weshalb man dieser Gruppe von Verbindungen den Namen Kohlehydrate gegeben hat, eine Bezeichnung, die übrigens nicht charakteristisch für diese Gruppe allein ist, denn die Chemie kennt andere Verbindungen (Essigsäure, Milchsäure), welche ebenfalls dieses Verhältnis von Sauerstoff und Wasserstoff aufweisen und nicht zur Zuckergruppe gehören. Früher definierte man die Kohlehydrate auch als Verbindungen mit 6 oder einem Vielfachen von 6 Kohlenstoffatomen. Auch dieses Merkmal ist durch die Auffindung von Zuckern mit weniger und mehr als 6 und vor allem durch die Synthese von Zuckern mit 7, 8 und 9 Kohlenstoffatomen durch *Emil Fischer* hinfällig geworden. Eine scharf abgegrenzte Definition für alle Kohlehydrate läßt sich überhaupt nicht geben, weil die einzelnen Glieder dieser Gruppe zum Teil recht verschiedene Eigenschaften zeigen. Man kann die Kohlehydrate ganz allgemein als Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole auffassen.

In die Strukturverhältnisse der Zuckerarten erhalten wir am besten einen Einblick, wenn wir die Oxydationsstufen verschiedenwertiger Alkohole verfolgen, und zwar wollen wir zunächst die Oxydation an einer primären Alkoholgruppe eintreten lassen. Der einfachste einwertige Alkohol ist der Methylalkohol. Er geht bei gelinder Oxydation in Formaldehyd und bei stärkerer in Ameisensäure über. Umgekehrt kann man sich den Formaldehyd durch Reduktion aus Ameisensäure und den Methylalkohol durch Reduktion aus ersterem entstanden denken. Gehen wir von einem mehrwertigen Alkohol aus, dann stehen zwei primäre Alkoholgruppen zur Oxydation zur Verfügung. Wir erhalten mit zunehmender Oxydation den Aldehyd, eine einbasische, und schließlich durch Umwandlung der letzten primären Alkoholgruppe in die Karboxylgruppe eine zweibasische Säure. Die folgende Übersicht soll diese Beziehungen klarlegen.

Alkohol:	Aldehyd:	Säuren: einbasische	zweibasische
$H_3C.OH$	$H.C{<}^{O}_{H}$	$H.C{<}^{O}_{OH}$	
Methylalkohol	Formaldehyd	Ameisensäure	
einwertiger Alkohol	Monose		

[1]) *Kirchhoff:* Journ de pharmacie. 74. 199 (1811).
[2]) *Kirchoff: Schweiggers* Journal. 14. 389 (1814).

Alkohol:	Aldehyd:	Säuren: einbasische	zweibasische
			
Glykol	Glykolose (Glykolaldehyd)	Glykolsäure	Oxalsäure
zweiwertiger Alkohol	Biose		
			
Glyzerin	Glyzerose	Glyzerinsäure	Tartronsäure
dreiwertiger Alkohol	Triose (Aldose)		
			
Erythrit	Erythrose	Erythritsäure	Weinsäure
vierwertiger Alkohol	Tetrose (Aldose)		
			
fünfwertiger Alkohol	Pentose (Aldose)		

Alkohol:	Aldehyd:	Säuren: einbasische	zweibasische
$CH_2.OH$	$C{<}^{O}_{H}$	$C{<}^{O}_{OH}$	$C{<}^{O}_{OH}$
$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$C{<}^{O}_{OH}$
sechswertiger Alkohol	Hexose (Aldose)		

Wird an Stelle einer primären Alkoholgruppe eine sekundäre oxydiert, dann erhalten wir ein Keton, das bei weiterer Oxydation unter Aufspaltung des Moleküls in Säuren zerfällt, von denen, wie aus der unten mitgeteilten Formel leicht ersichtlich ist, jede weniger Kohlenstoffatome besitzt, als das Keton selbst.

Alkohol	Keton
CH_3	CH_3
$CH.OH$	$C=O$
CH_3	CH_3
Isopropylalkohol	Aceton
$CH_2.OH$	$CH_2.OH$
$CH.OH$	CO
$CH.OH$	$CH.OH$
$CH.OH$	$CH.OH$
$CH.OH$	$CH.OH$
$CH_2.OH$	$CH_2.OH$
sechswertiger Alkohol	Hexose (Ketose)

Wir haben mit der Darstellung der Beziehungen einiger mehrwertiger Alkohole zum zugehörigen Aldehyd bzw. Keton und zu den entsprechenden Säuren nicht nur einen Einblick in die Struktur der Kohlehydrate gewonnen, sondern wir sehen auch unmittelbar die Möglichkeit der Umwandlung einer Verbindung in eine andere vor uns. Genau so, wie der Chemiker im Laboratorium durch Oxydation Alkohole in Aldehyde, beziehungsweise Ketone oder in Säuren überführt und in umgekehrter

Reihenfolge durch Reduktion schließlich von Säuren ausgehend zu Alkoholen gelangt, vermag auch die Zelle die Glieder dieser Körperklassen durch Oxydation bzw. durch Reduktion je nach Bedarf ineinander umzuwandeln.

Die gegebene Übersicht enthüllt uns gleichzeitig die Einteilung der Kohlehydrate. Wir haben Verbindungen kennen gelernt, die wir von verschiedenwertigen Alkoholen ableiten können. Die Namen der Zuckerarten sind durch die Endsilbe -ose und die Anzahl der Kohlenstoffatome gekennzeichnet. Im strengen Sinne der Definition der Kohlehydrate können wir als einfachsten Zucker den Formaldehyd bezeichnen. Er ist als Monose aufzufassen. Es folgt dann die Gruppe der Di- bzw. Biosen, die sich von einem zweiwertigen Alkohol ableitet. Die Triosen zeigen Beziehungen zu dreiwertigen, die Tetrosen zu vier- und die Pentosen zu fünfwertigen Alkoholen. Endlich folgen die für uns wichtigsten einfachen Zuckerarten, die Hexosen. Sie sind Aldehyde oder Ketone sechswertiger Alkohole. Es würden dann die Heptosen, Octosen, Nonosen usw. folgen. Von manchen dieser letzteren Zuckerarten sind in der Natur nur die entsprechenden Alkohole oder die zugehörigen Säuren aufgefunden worden. So wurde z. B. schon im Jahre 1831 in den Früchten von Laurus persea[1]), später in den unreifen Samen, den Blättern und dem Perikarp von Persea gratissima (Avocado- oder Aligatorbirne) der siebenwertige Alkohol Perseit, auch d-Mannoheptid genannt, nachgewiesen. Es ist nun geglückt, daneben eine Heptose zu isolieren. Sie hat die Struktur der d-Mannoketoheptose[2]):

$$\begin{array}{c} \mathrm{OH\ OH\ H\ H} \\ \cdot\quad\cdot\quad\cdot\quad\cdot \\ \mathrm{CH_2\,(OH)\,.\,CO\,.\,C\,.\,C\,.\,C\,.\,C\,.\,CH_2\,(OH).} \\ \cdot\quad\cdot\quad\cdot\quad\cdot \\ \mathrm{H\ \ H\ OH\ OH} \end{array}$$

Sie läßt sich durch Reduktion in den erwähnten Alkohol d-Perseit überführen. Wahrscheinlich ist die Beobachtung, wonach Sorbosebakterien diesen Alkohol in eine Ketoheptose verwandeln[3]), so zu deuten, daß die erwähnte d-Mannoketoheptose entsteht. Ferner ist der Alkohol Volemit aus Lactarium volemus[4]) und den Rhizomen mancher Primulaarten dargestellt worden.[5]) Auch er ist ein siebenwertiger Alkohol. Aus Sedum spectabile ist ferner eine Heptose, Sedoheptose genannt, gewonnen worden.[6])

Schon bei den Triosen ergeben sich zwei Möglichkeiten. Einmal kann ein Aldehyd vorliegen oder aber ein Keton. Wir bezeichnen Zuckerarten, die durch eine Aldehydgruppe ausgezeichnet sind, als Aldosen und solche, die eine Ketogruppe — ein Karbonyl — aufweisen, als Ketosen. Die Nomenklatur sei an einem Beispiel erörtert. Der Traubenzucker, dem wir fortwährend begegnen werden, gehört zu den Hexosen. Er ist ferner eine Aldose. Wir können ihn somit als Aldohexose bezeichnen. Damit

[1]) *Avequin:* Annales Chim. méd., Phys. et Toxicol, 7. 467 (1831).
[2]) *F. B. La Forge:* Journ. of biol. Chem. 28. 511 (1917).
[3]) *Bertrand:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 147. 201 (1908). — Bull. de la Soc. chim. de France [4]. 5. 629 (1909).
[4]) *Bourquelot:* Bull. de la Soc. mycol. de France. 5. 122 (1891).
[5]) *Bougault* und *Allard:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 135. 796 (1902).
[6]) *La Forge* und *Hudson:* J. of biol. chem., 30. 61 (1917). — *F. B. La Forge:* Ebenda 42. 367 (1920).

sind die Strukturverhältnisse dieses Zuckers charakterisiert. Wir leiten ihn von einem sechswertigen Alkohol ab und lassen durch Oxydation — Wegnahme von zwei Wasserstoffatomen mittels Sauerstoffs — eine primäre Alkoholgruppe in eine Aldehydgruppe übergehen.

Wir kennen auch eine Hexose, die gleichzeitig Ketose ist. Es ist dies der Fruchtzucker. Er ist, wie oben hervorgehoben wurde, durch Oxydation einer sekundären Alkoholgruppe eines sechswertigen Alkohols entstanden. Der Fruchtzucker ist somit eine Ketohexose.

Wir haben noch eine gemeinsame Bezeichnung für alle die angeführten Zucker. Wir nennen sie einfache Zucker oder auch Saccharide. Diese Bezeichnung soll zum Ausdruck bringen, daß diese Zuckerarten sich in keine einfacheren Spaltstücke zerlegen lassen, die auch noch den Charakter der Kohlehydrate besitzen, wenigstens gelingt dies nicht auf einfachem Wege. Im allgemeinen erhalten wir bei Abbau- und Spaltungsversuchen Verbindungen, die den Charakter der Zuckerarten verloren haben. Von diesen einfachen Zuckern können zwei, drei, vier und mehr zusammentreten und eine neue Verbindung bilden. Wir sprechen dann von Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Polysacchariden oder ganz allgemein von zusammengesetzten Zuckern. Wir geben im Namen kurz gesagt die Anzahl der untereinander verknüpften einfachen Zucker an. Diese Bezeichnung gilt selbstverständlich für die Aldosen und Ketosen, ferner für die Pentosen, Hexosen usw. Charakterisiert wird ein zusammengesetzter Zucker einmal durch die Anzahl der an seinem Aufbau beteiligten einfachen Zucker. Wir wollen diese als Bausteine bezeichnen. Ferner ist maßgebend die Art dieser Bausteine. Es kann der gleiche Baustein ausschließlich mehrfach vertreten sein. Es können sich aber auch alle möglichen einfachen Zuckerarten zusammenfinden.

Vor allem ist auch die Art der Bindung zwischen den einzelnen Bausteinen von größter Bedeutung für die Eigenschaften des einzelnen zusammengesetzten Zuckers. Gleichartige Bausteine können unter sich ganz verschieden verknüpft sein, so daß selbst bei der gleichen Anzahl gleichartiger Bausteine ganz verschiedenartige Verbindungen entstehen können. Finden sich verschiedene einfache Zucker am Aufbau eines Polysaccharides beteiligt, dann ist die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten je nach der Anzahl der Bausteine eine sehr mannigfaltige. Schon durch die verschiedene Reihenfolge der einzelnen Zucker können isomere Polysaccharide mit vollständig verschiedenen Eigenschaften entstehen. Wir wollen, um diese Verhältnisse klarzulegen, annehmen, daß eine Tetrose A mit einer Pentose B und einer Hexose C zu einem Trisaccharid vereinigt sei. Es sind folgende Kombinationen allein durch die verschiedene Reihenfolge dieser drei Zuckerarten denkbar: A, B, C; A, C, B; B, A, C; B, C, A; C, A, B; C, B, A. Würden wir vier oder fünf und mehr verschiedene Bausteine vereinigen, dann würden wir zu noch weit mehr, allein durch die Art der Reihenfolge der einzelnen einfachen Zucker bedingten Isomerien kommen. Selbstverständlich wird die Zahl der möglichen Verbindungen noch dadurch außerordentlich gesteigert, daß die Art, wie die Bausteine unter sich verknüpft sind, wechseln kann.

Diese Ausführungen sollen das Verständnis für die Art und Weise wecken, wie die Tier- und vor allem die Pflanzenzelle aus verhältnismäßig

wenigen Bausteinen eine gewaltige Fülle der mannigfaltigsten Produkte hervorgehen lassen kann. Jede einzelne Verbindung hat besondere Eigenschaften und erfüllt ganz besondere Aufgaben. Wir werden dieser Möglichkeit, aus einigen wenigen Verbindungen eine große Zahl isomerer Verbindungen aufzubauen, immer wieder begegnen.

Dieser kurze Überblick über die Gruppe der Kohlehydrate hat uns schon sehr viele Kenntnisse über diese Verbindungen vermittelt. Wir erkennen aber sofort, daß sie sehr lückenhaft sind, wenn wir erwähnen, daß wir z. B. mehrere Hexosen kennen, die gleichzeitig Aldosen sind. Jede dieser Aldosen mit 6 Kohlenstoffatomen liefert einen sechswertigen Alkohol. Ferner kennen wir die zugehörigen ein- und zweibasischen Säuren. Sie zeigen je nach ihrer Abkunft ganz verschiedene Eigenschaften, und wir können aus der Art eines Alkohols bzw. der ein- und zweibasischen Säuren schließen, von welcher Aldohexose sie herstammen. Es ist klar, daß die gegebenen Strukturformeln nicht ausreichen, um das Vorkommen verschiedener Aldohexosen verständlich zu machen.

Wir empfinden auch noch eine andere Lücke. Wir haben die Darstellung der Struktur der Kohlehydrate mit einer Definition der Zuckerarten begonnen. Wir können uns damit nicht zufrieden geben. Wir möchten gerne erfahren, auf welchem Wege die Struktur der Zucker aufgeklärt worden ist. Zwar gibt die Umwandlung der Aldosen in Alkohole und in Säuren uns manchen Anhaltspunkt. Der Chemiker gibt sich jedoch nie mit derartigen Überführungen allein zufrieden. Sie könnten ja unter mehr oder weniger tiefgreifenden Umsetzungen erfolgen. Erst dann, wenn es dem Chemiker gelungen ist, die fragliche Verbindung synthetisch aufzubauen, ist für ihn und die Wissenschaft die Frage der Struktur endgültig gelöst. Wir wollen uns im folgenden der Frage zuwenden, auf welchem Wege die Struktur der Kohlehydrate erwiesen worden ist. Ferner wird zu entscheiden sein, auf welche Art das Vorhandensein mehrerer ganz verschiedener Aldohexosen, Aldopentosen usw. zu erklären ist.

Wie auf fast allen Gebieten der physiologischen Chemie, so ist auch hier, wie bereits angedeutet wurde, erst durch die synthetische Bereitung der in Frage kommenden Verbindungen ein klares Bild der Entstehung und der Umwandlungen der Kohlehydrate im pflanzlichen und tierischen Organismus erhalten worden. Es ist zunächst *Emil Fischer* gelungen, aus Glyzerin — demselben Glyzerin, dem wir noch bei der Besprechung der Fette begegnen werden — durch gelinde Oxydation eine Substanz herzustellen, welche die charakteristischen Eigenschaften der Zucker besitzt. Diese Verbindung, Glyzerose ($C_3H_6O_3$) genannt, enthält nun allerdings nur die Hälfte des Kohlenstoffs, Wasserstoffs und Sauerstoffs des Traubenzuckers ($C_6H_{12}O_6$). Als es jedoch gelang, durch Einwirkung von verdünnter Lauge zwei Moleküle der Glyzerose zusammenzufügen und so einen wahren Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen darzustellen, zweifelte niemand mehr daran, daß die Glyzerose als Glied der Kohlehydratreihe aufzufassen sei. Diese Synthese ist deshalb noch von ganz besonderem Werte, weil durch sie sich Beziehungen zu den Fettsubstanze ergeben. Schließlich glückte sogar die Synthese aus einer noch einfacheren Grundsubstanz, indem *Emil Fischer*, von Formaldehyd, $H.C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}$, ausgehend, durch

Polymerisation ($6 \times CH_2O = C_6H_{12}O_6$) zu demselben Zucker gelangte, wie er aus Glyzerin, bzw. der Glyzerose erhalten worden war.[1])

Diese vom Formaldehyd ausgehende Synthese einer Hexose fesselt unser Interesse noch deshalb in ganz besonderem Maße, weil, wie wir noch sehen werden, nach der Auffassung von *Adolf v. Baeyer*[2]) die chlorophyllhaltigen Blätter die Kohlensäure der Luft zusammen mit aufgenommenem Wasser zu Formaldehyd reduzieren und aus diesem dann durch Kondensation Zucker aufbauen. Mit dieser Hypothese können wir uns leicht die Bildung verschiedener Zuckerarten mit verschiedenem Kohlenstoffgehalt erklären, ist es doch denkbar, daß beim Aufbau der höheren Zucker in der Natur dieselben Zwischenstufen auftreten, wie sie bei der künstlichen Synthese beobachtet worden sind.

Bei genauerer Untersuchung hat sich nun gezeigt, daß der aus Glyzerose, bzw. aus Formaldehyd durch Polymerisation entstandene Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen dem Traubenzucker in seinen Eigenschaften nicht ganz entspricht. Er wurde deshalb auch mit einem besonderen Namen, nämlich Acrose, belegt. Diese Verschiedenheit gibt sich vor allem darin kund, daß die Lösung der synthetisch gewonnenen Aldohexose nicht imstande ist, die Polarisationsebene zu drehen. Wir bezeichnen solche Verbindungen als optisch inaktive im Gegensatz zu den optisch aktiven. Zu den letzteren gehören nun die in der Natur vorkommenden Zuckerarten[3]) und insbesondere auch die Hexosen. Schon *Biot*[4]) hat die wichtige Beobachtung gemacht, daß Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichtes dreht. Diese Eigenschaft wurde bald technisch verwertet[5]), um den Gehalt von zuckerhaltigen Säften an Rohrzucker festzustellen. Da die verschiedenartigen Zucker ein ganz verschiedenes Drehungsvermögen besitzen, haben wir in dieser Eigenschaft ein wertvolles Hilfsmittel, um die einzelnen Zuckerarten zu charakterisieren und zu unterscheiden.

Der Acrose fehlt nun, wie schon erwähnt, die optische Aktivität ganz. Als Ursache dieser zunächst auffallenden Erscheinung ergab sich, daß die Acrose aus optisch entgegengesetzt wirkenden Stücken zusammengesetzt ist. Es ist gelungen, sie in diese zu zerlegen. Die Acrose kann je nach den gewählten Bedingungen in Fruchtzucker oder Mannose oder Traubenzucker umgewandelt werden. Damit war der Schlußstein der Synthese von in der Natur vorkommenden Zuckerarten gelegt.

Die optische Aktivität fast aller in der Natur vorkommenden Kohlenstoffverbindungen hat erst durch die bekannte fruchtbare Hypothese *Le Bels* und *van't Hoffs*[6]) (1874) eine befriedigende Erklärung gefunden.

---

[1]) Vgl. *Emil Fischer:* Die Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. August Hirschwald. Berlin 1894; Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1903. Untersuchungen über Kohlehydrate und Fermente (1884—1908). J. Springer. Berlin 1909.

[2]) *A. v. Baeyer:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **3**. 63 (1870).

[3]) Über das Vorkommen einer optisch inaktiven Pentose im Harn siehe weiter unten.

[4]) *Biot:* Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences. **10**. 264; **16**. 619 (1843).

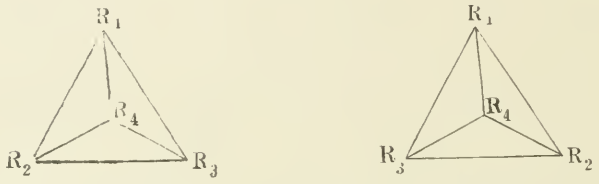
[5]) *Clerget:* Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **16**. 1000 (1843); **22**. 1138 (1846); **23**. 256 (1846); **26**. 240 (1848).

[6]) Vgl. *J. H. van't Hoff:* Die Lagerung der Atome im Raume. 2. Auflage. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1894. *Van't Hoff:* Dix années dans l'histoire d'une théorie. P. M. Bazendijk. Rotterdam 1887. — Abdruck der denkwürdigen Abhandlung *van't Hoffs*:

Diese beiden Forscher haben unabhängig von einander die Asymmetrie des Moleküls, die bereits *Pasteur*[1]) in geistvoller Weise am Beispiel der Rechts- und Linksweinsäure zur Erklärung dieser optischen Antipoden herangezogen hatte, auf diejenige des einzelnen Kohlenstoffatoms zurückgeführt. Die Asymmetrie eines Kohlenstoffatoms ist durch dessen Bindung mit vier verschiedenen Massen bedingt. Jedes einzelne asymmetrische Kohlenstoffatom einer Verbindung bedingt zwei verschiedene Formen, was sich leicht veranschaulichen läßt, wenn man mit *van't Hoff* sich die Affinitäten eines Kohlenstoffatoms nach den Ecken eines Tetraëders gerichtet denkt, in dessen Mitte das Kohlenstoffatom sich findet.

Fig. 1 gibt uns ein Bild dieser Art von Isomerie. Beide Formen verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegel oder wie der linke Handschuh

Fig. 1.



R_1, R_2, R_3, R_4 sind die verschiedenen Massen, mit denen das Kohlenstoffatom in Bindung steht.

zum rechten, d. h. sie sind nicht zur Deckung zu bringen. Durch Vereinigung zweier solcher Moleküle entsteht ein Molekül einer optisch inaktiven polymeren Verbindung. Somit sind von jeder Kohlenstoffverbindung mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom drei Modifikationen bekannt, nämlich zwei optisch aktive Formen, eine Links- und eine Rechtsform, und eine aus der Vereinigung dieser entstehende inaktive Verbindung. Diese ist, obgleich sie zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, dennoch optisch inaktiv, weil die beiden Molekülhälften gleich stark, aber in entgegengesetztem Sinne auf den polarisierten Lichtstrahl wirken.

Ein Beispiel möge die erwähnten Beziehungen zwischen optischer Aktivität und Asymmetrie eines oder mehrerer Kohlenstoffatome näher erläutern. Bei der Hydrolyse mancher Eiweißkörper erhält man als einfachste Spaltprodukte Säuren, die durch den Besitz einer NH_2 = Aminogruppe ausgezeichnet sind. Solche, „Aminosäuren" genannte Spaltprodukte sind das Glykokoll und das Alanin. Glykokoll ist seiner Struktur nach Aminoessigsäure, während dem Alanin die Konstitution einer α-Aminopropionsäure zukommt.

La chimie dans l'espace. 1876. (Deutsch von *Herrmann:* Die Lagerung der Atome im Raume. 1877.) — *K. Auwers:* Die Entwicklung der Stereochemie. Karl Winters Univ.-Buchhandlung, Heidelberg 1890.

[1]) *Pasteur:* Recherches sur la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels. Leçons de chimie professées en 1860. Paris 1861. — Über die Asymmetrie bei natürlich vorkommenden organischen Verbindungen. Übersetzt und herausgegeben von *M.* und *H. Ladenburg: Ostwalds* Klassiker der exakten Wissenschaften. Nr. 28. — Vgl. ferner: *H. Landolt:* Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen und dessen praktische Anwendungen. 2. Auflage. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1898. — Eine ganz besonders klare und übersichtliche Darstellung gibt *A. Werner:* Lehrbuch der Stereochemie. Gustav Fischer. Jena 1904.

Essigsäure.

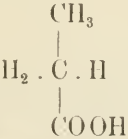
Propionsäure.

Aminoessigsäure = Glykokoll.

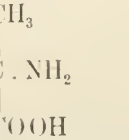
α-Aminopropionsäure = Alanin.

Aus diesen Strukturformeln ergibt sich ohne weiteres, daß weder die Essigsäure noch die Propionsäure, noch die Aminoessigsäure ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, denn mit keinem der Kohlenstoffatome sind vier verschiedene Massen verknüpft.[1]) Die Karboxylgruppe, — und die Methylgruppe, — , die in den obigen Formeln nicht ausgeschrieben sind, enthalten auch kein solches. Alle die genannten Verbindungen sind nur in einer Form bekannt. Sie sind alle an und für sich optisch inaktiv. Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Alanin. Bei diesem ist das mit einem Sternchen bezeichnete Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Massen beladen. Es ist daher asymmetrisch. Das Alanin muß somit in verschiedenen Formen vorkommen. In der Tat dreht die aus Eiweiß erhaltene α-Aminopropionsäure das polarisierte Licht, und zwar nach rechts. Man bezeichnet sie daher als d-α-Aminopropionsäure = d-Alanin (d = dextrogyr, rechtsdrehend). Wir können durch die Synthese ein inaktives Alanin darstellen. Dieses muß nach der oben erwähnten Hypothese aus zwei Hälften bestehen, von denen die eine ebensoviel nach rechts dreht, wie die andere nach links. Das ist in der Tat der Fall, denn man kann die inaktive, auch als d, l-Alanin bezeichnete α-Aminopropionsäure in ihre beiden Komponenten zerlegen. Man erhält d-Alanin und l-Alanin. Beide kann man durch geeignete Mittel wieder in d, l-Alanin überführen. l-Alanin und d-Alanin sind die beiden optischen Antipoden des inaktiven Alanins. Glykokoll können wir nicht spalten. Es ist symmetrisch gebaut. Es drängt sich ganz von selbst die Frage auf, in welcher Weise wir die Besonderheit im Aufbau optisch isomerer Verbindungen zum Ausdruck bringen können. Bleiben wir bei unserem Beispiel d- und l-Alanin. Es ist nicht denkbar, daß beiden die oben angeführte Strukturformel zukommt. Nun läßt sich die Verschiedenheit solcher Verbindungen nur zur Darstellung bringen, wenn wir, der Wirklichkeit entsprechend, uns die Atomgruppen nicht in einer Ebene, sondern im Raume um das asymmetrische Kohlenstoffatom gelagert denken. Wir denken uns dann diese räumliche Anordnung der Atomgruppen in die Ebene projiziert und erhalten so die sogenannten Konfigurationsformeln. Für d- und l-Alanin bringen wir den Unterschied, wie folgt, zum Ausdruck:

I.



II.



[1]) In den Formeln sind die gleichen Massen durch Fettdruck hervorgehoben.

Zurzeit können wir nicht aussagen, ob Formel I bzw. II die d-, bzw. l-Form darstellt. Es ist, wie wir später erfahren werden, bis heute nicht geglückt, eine der beiden Formen mit voller Sicherheit in direkte Beziehung zu einer optisch aktiven Verbindung mit bekannter Konfiguration zu bringen.

Wir haben die Möglichkeit, die eben mitgeteilten Vorstellungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Wird in einer Verbindung, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt und infolgedessen optisch aktiv ist, die Asymmetrie aufgehoben, dann muß auch die optische Aktivität verschwinden. Es sei dies an einem Beispiel erörtert. Ersetzen wir im optisch aktiven Amylchlorid das Chlor durch Wasserstoff, so entsteht das optisch inaktive Pentan: Dieses besitzt zweimal die Gruppe CH_3:

Amylchlorid Pentan

Durch Vertauschung zweier Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom muß eine Umkehrung des optischen Drehungsvermögens eintreten, wenn die geschilderte Vorstellung der Konfiguration optisch isomerer Verbindungen richtig ist. Es ist nun in der Tat der Beweis geführt worden, daß mit der Umstellung zweier Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom die optische Drehung sich umkehrt.[1]) Das folgende einfache Beispiel gibt einen klaren Einblick in das ganze Problem. vgl. S. 23.[2])

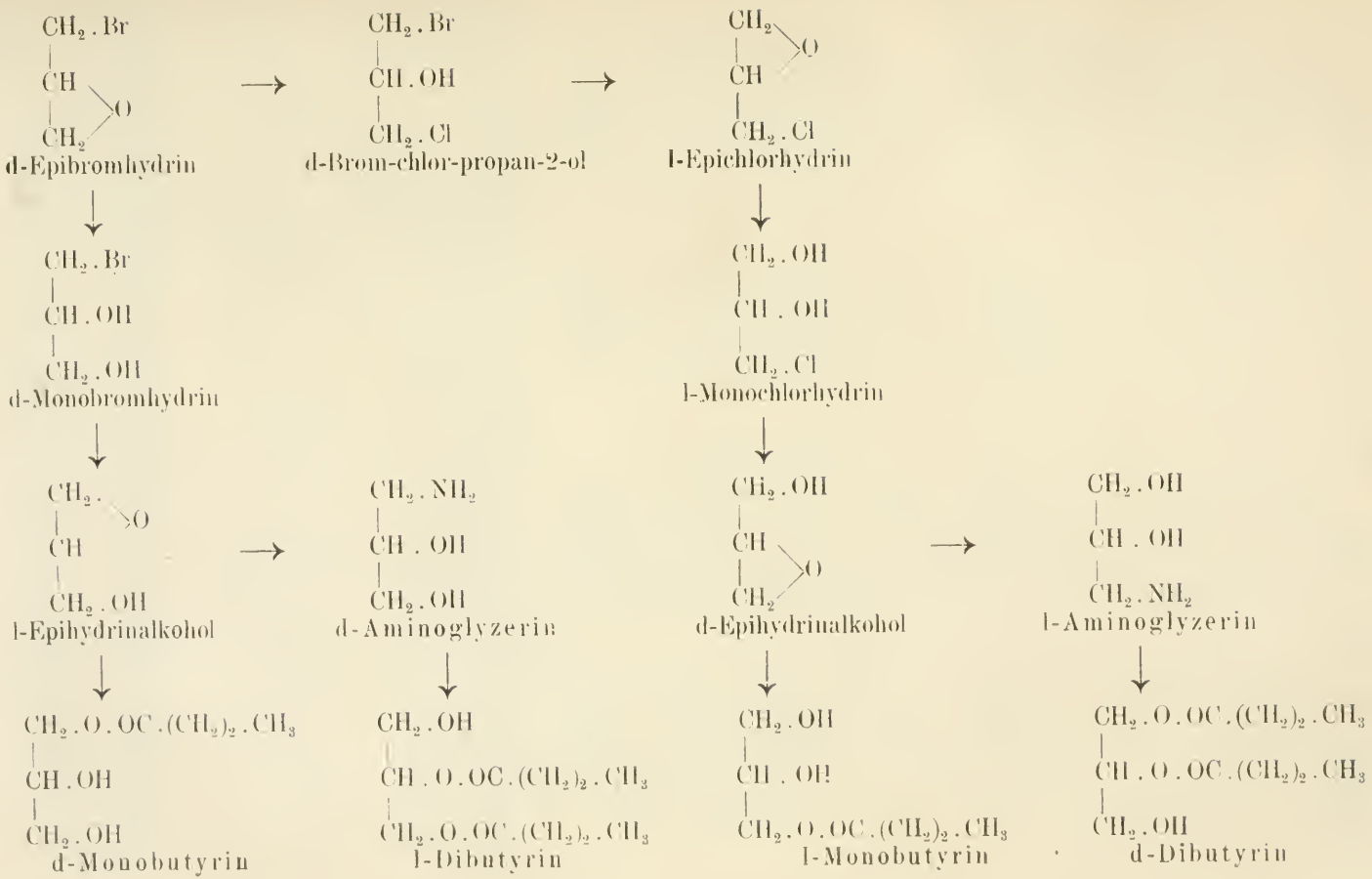
Wir haben bisher nur von Verbindungen mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom gesprochen. Mit dem Auftreten von zwei und mehr asymmetrischen Kohlenstoffatomen muß die Zahl der isomeren Verbindungen gesetzmäßig steigen und 2^n betragen, wenn n die Zahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome bedeutet. Die praktische Erfahrung hat diese Voraussetzung in glänzendster Weise bestätigt und wohl kein Gebiet der Chemie hat der Lehre *Le Bel*s und *van't Hoff*s eine so mächtige Stütze gebracht, wie gerade der Ausbau der Kohlehydratchemie nach diesen Gesichtspunkten durch *Emil Fischer*.

Wir haben bereits hervorgehoben, daß z. B. mehrere, in ihren Eigenschaften ganz verschiedene Zuckerarten der empirischen Formel $C_6H_{12}O_6$ bekannt sind. Es seien nur erwähnt der Traubenzucker, die Mannose und die Galaktose. Nun enthalten diese Zuckerarten der Formel $C_6H_{12}O_6$, wie jede der unten mitgeteilten Konfigurationsformeln der Aldohexosen zeigt, nicht weniger als vier asymmetrische Kohlenstoffatome. Sie sind durch ein * kenntlich gemacht. Nach der obigen Berechnung müssen somit $2^4 = 16$ möglich sein verschiedene Verbindungen mit der eben angeführten Struktur existieren. Es unterliegt keinem Zweifel, daß dem auch so ist, denn es sind bereits nicht weniger als 14 dieser Formen dargestellt. Für jede einzelne dieser Verbindungen ist der geometrische Aufbau an Hand der Theorie aufgeklärt und die Konfiguration des einzelnen Moleküls durch bestimmte Formeln dargestellt worden. Die folgende Übersicht[3])

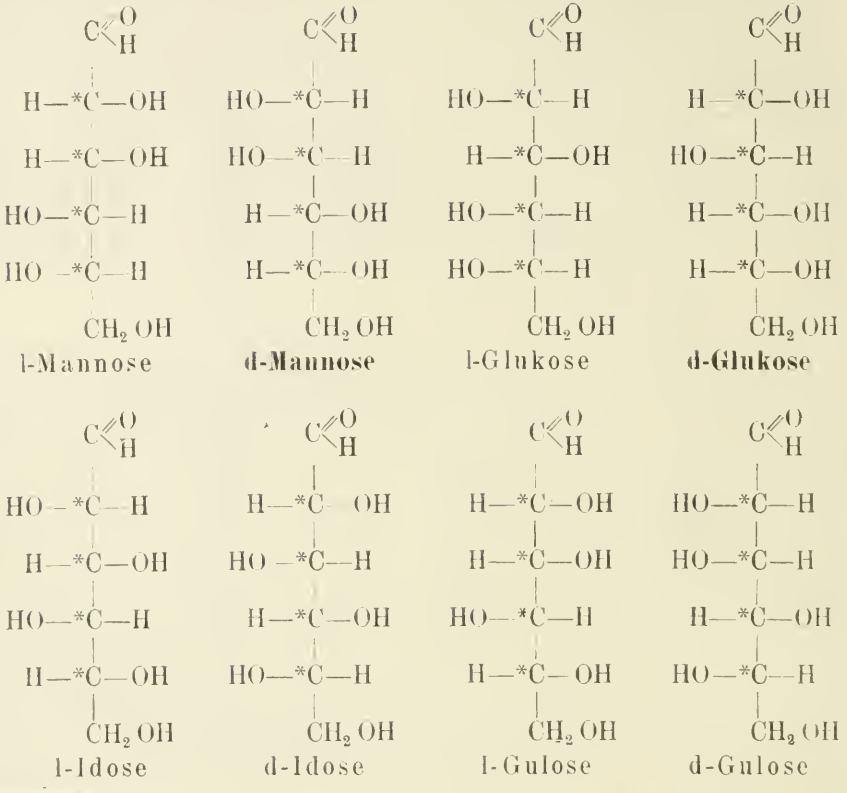
[1]) *Emil Fischer* und *Fritz Brauns:* Sitzungsber. der Preuß. Akad. der Wiss. 714 (1914). Ber. d. Deutschen. Chem Ges. **47**. 3181 (1914).

[2]) *Emil Abderhalden* und *Egon Eichwald:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 48. 1847 (1915).

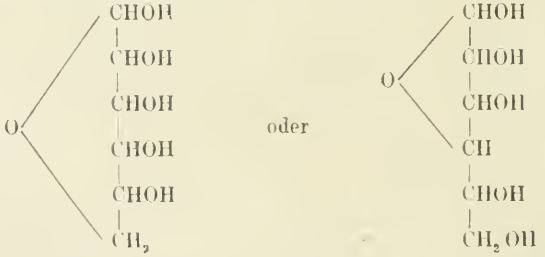
[3]) Eine klare Vorstellung über die Struktur und Konfiguration asymmetrisch gebauter Verbindungen kann man aus derartigen, gewissermaßen in eine Ebene projizierten Formeln nie erhalten. Sie ist nur zu erreichen, wenn man an Hand eines Modells eine räumliche Betrachtung der Lagerung der einzelnen Atomgruppen vornimmt.


d-Epibromhydrin
d-Brom-chlor-propan-2-ol
l-Epichlorhydrin
d-Monobromhydrin
l-Monochlorhydrin
l-Epihydrinalkohol
d-Aminoglyzerin
d-Epihydrinalkohol
l-Aminoglyzerin
d-Monobutyrin
l-Dibutyrin
l-Monobutyrin
d-Dibutyrin

zeigt die von *Emil Fischer* aufgestellten Konfigurationsformeln[1]) der Hexosen.[2])

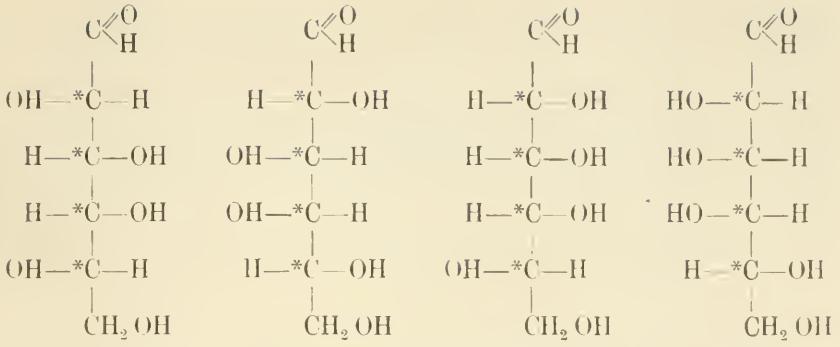


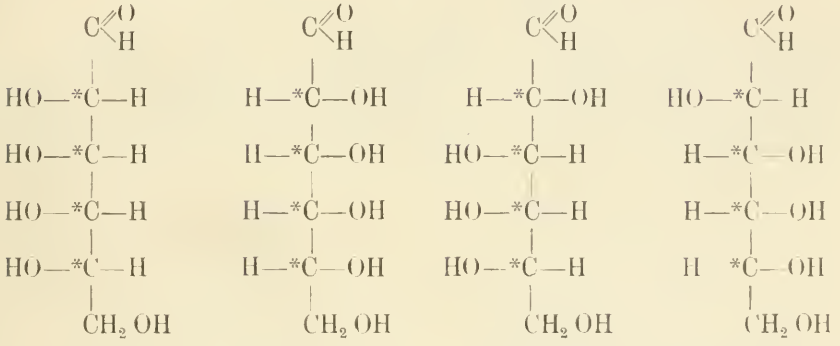
[1]) *Emil Fischer* hat [Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **45**. 461 (1912)] die Frage nach der Struktur der Glukose wieder aufgerollt und gibt aus mehrfachen Gründen die hier wiedergegebenen Aldehydformeln zugunsten der von *Tollens* [Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **26**. 2406 (1893)] aufgestellten „Oxydo-Formeln" auf:



Obwohl diese Formeln vielen Beobachtungen an Zuckern, wie dem Auftreten isomerer Glukoside, ferner der Multirotation, besser Rechnung tragen als die „Carbonyl-Formeln", wollen wir die letzteren beibehalten, weil sie in übersichtlicherer Weise die Beziehungen der Zuckerarten zu dem entsprechenden Alkohol und den zugehörigen Säuren wiedergeben. Von den Oxydoformeln werden wir bei der Darstellung der Glukoside Gebrauch machen.

[2]) Auch für die übrigen kohlenstoffärmeren Zucker sind Konfigurationsformeln aufgestellt. — Vgl. zu dem Problem der Konfiguration und insbesondere der Zusammen-





Das tiefere Eingehen auf diese physikalischen und chemischen Erörterungen rechtfertigt sich vollauf durch die große Bedeutung, die diese Forschungen auch für die Biologie im Gefolge hatten, und in der Tat wird es nicht möglich sein, sich ein genaues Bild des Kohlehydratstoffwechsels zu machen, ohne gründliche Kenntnis der kurz berührten Struktur- und Konfigurationsfragen.[1])

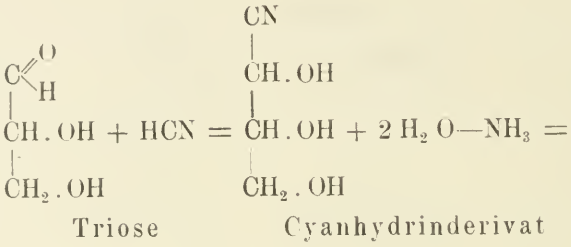
Nicht ohne Interesse für die Biologie ist die Art und Weise, wie auf synthetischem Wege aus kohlenstoffärmeren Zuckerarten kohlenstoffreichere erhalten worden sind. Wie die oben angeführten Formeln zeigen, enthalten diese Zucker eine Aldehydgruppe. Diese besitzt nun die Fähigkeit, sich

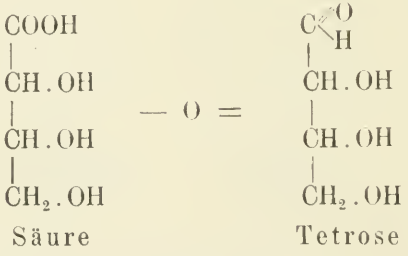
gehörigkeit von Verbindungen mit entsprechender räumlicher Anordnung der Atome: *H. Freudenberg:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 55. 1339 (1914). — *H. Freudenberg* und *Fritz Braun:* Ebenda. 55. 1339 (1922). — *A. Wohl* und *R. Schellenberg:* Ebenda. 55. 1404 (1922).

[1]) Da genau dieselben Gesichtspunkte sich auch bei den anderen Klassen von Verbindungen, insbesondere bei der Gruppe der Bausteine der Eiweißkörper wiederholen werden, empfiehlt sich ein genaues Studium der angeführten Werke.

mit Cyanwasserstoff (Blausäure) zu binden. Durch Verseifung des gebildeten Cyanhydrins und nachfolgende Reduktion erhält man, wie *E. Fischer* und später *Kiliani*[1]) gezeigt haben, einen neuen Zucker, der sich von dem Ausgangsmaterial durch den Mehrgehalt an einem Kohlenstoffatom unterscheidet. Es ist auf diesem Wege nicht nur gelungen, von den einfachsten Gliedern der Kohlehydratgruppe zu den Hexosen zu gelangen, sondern darüber hinaus zu Zuckern mit 7, 8 und 9 Kohlenstoffatomen.[2])

Die folgenden Formeln zeigen diese Synthese am Beispiel einer Triose:



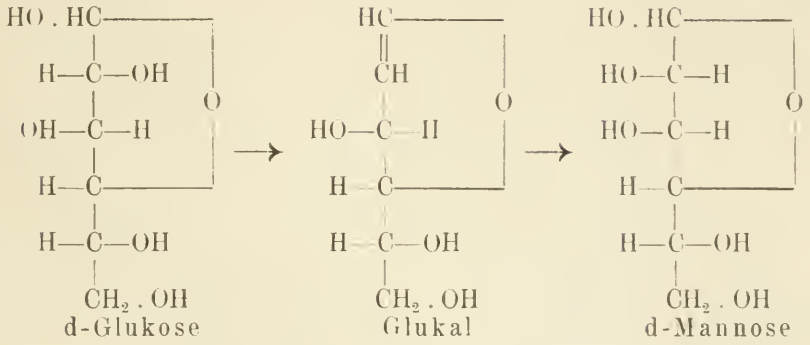


Vielleicht wirft diese Synthese Licht auf die Bildung der verschiedenartigen Zuckerarten im Pflanzenorganismus. Dieser kommt gewiß oft in die Lage, aus Kohlehydraten mit niederem Kohlenstoffgehalt solche mit mehr Kohlenstoff aufzubauen. Die Möglichkeit derartiger Umwandlungen hebt die scharfen Unterschiede zwischen den einzelnen Zuckergruppen mit verschiedener Kohlenstoffzahl auf und vereinigt chemisch wie biologisch die verschiedenen Klassen zu einer großen Einheit. Besonders innig sind die Beziehungen zwischen einzelnen Hexosen dadurch geworden, daß auch künstlich Vertreter derselben Gruppe, wie Traubenzucker, Mannose und Fruchtzucker, durch abwechselnde Oxydation und Reduktion ineinander übergeführt werden können. In diesem Zusammenhange sei noch der Verbindung Glukal gedacht, dem nach allen ihren Eigenschaften die Formel

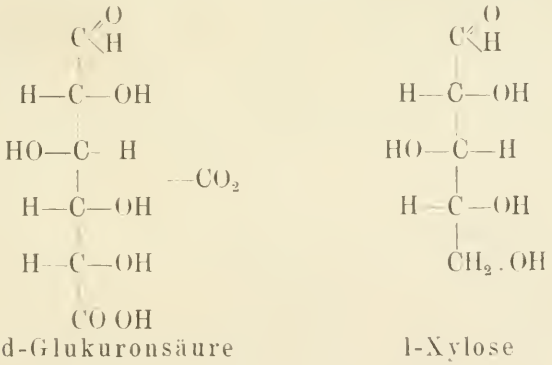
[1]) *Kiliani:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **18**. 3066 (1885); **19**. 221, 767, 1128 (1886).

[2]) *Emil Fischer: Liebigs* Annalen. **270**. 64 (1892).

eines Dihydrofurans gegeben worden ist.[1]) Sie vermittelt die Beziehung der Glukose zur Mannose[2]):



Umgekehrt kann aus einem Zucker bestimmter Zusammensetzung ein solcher mit niederer Kohlenstoffanzahl hervorgehen. So beobachteten *Salkowski* und *Neuberg*[3]), daß aus der zum Traubenzucker in engster Beziehung stehenden Glukuronsäure bei intensiver Fäulnis Kohlensäure abgespalten wird. Es entsteht eine Pentose, nämlich die Xylose:



Ferner hat *O. Ruff*[4]) auf dem folgenden Wege aus einer Hexose eine Pentose gewonnen. Er stellte durch Oxydation von d-Glukose d-Glukonsäure dar, deren Kalziumsalz er bei Gegenwart von Ferriazetat im Sonnenlicht stehen ließ oder mit Wasserstoffsuperoxyd behandelte. Er erhielt so d-Arabinose.

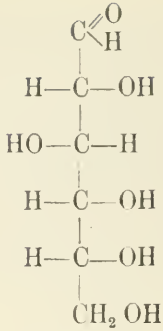
---

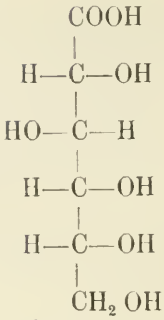
[1]) Es sind neuerdings Zweifel aufgetaucht, ob diese Annahme richtig ist. Vgl. *Max Bergmann* und *Arthur Miekeley:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **55**. 1402 (1922).

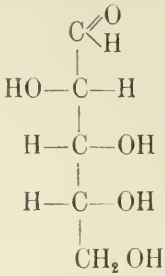
[2]) Vgl. *Emil Fischer, M. Bergmann* und *H. Schotte:* B. d. D. Ch. Ges. **53**, 509 (1920). — *Max Bergmann* und *Herbert Schotte:* Ebenda **54**. 440 (1921).

[3]) *E. Salkowski* und *Carl Neuberg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 261 (1902).

[4]) *Otto Ruff:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **31**. 1573 (1898) und *Otto Ruff:* Ebenda. **32**. 550 (1899). — *Otto Ruff* und *Gerhard Ollendorf:* Ebenda. **33**. 1798 (1900). — Vgl. auch: *A. Wohl:* Ebenda. **26**. 730 (1893) und **33**. 3666 (1899).


d-Glukose.


d-Glukonsäure.


d-Arabinose.

Es ist leicht möglich, daß in ganz entsprechender Weise auch die Pflanzen- und Tierzelle je nach Bedarf sich Kohlehydrate mit einer niederen Anzahl von Kohlenstoffatomen bereitet.

Nachdem wir nun die Struktur und Konfiguration der Kohlehydrate kennen gelernt haben, wollen wir uns mit denjenigen Gliedern dieser Gruppe von Verbindungen beschäftigen, die als Nahrungstoffe und Zellbausteine für den tierischen Organismus die Hauptrolle spielen. Wir beginnen mit den einfachen Zuckern, den Monosacchariden. Es sei gleich bemerkt, daß für den tierischen Organismus eine geringe Zahl von einfachsten Kohlehydraten in Betracht kommt. In der Pflanzenwelt treffen wir viel mannigfaltigere Arten von Kohlehydraten an, als in der Tierwelt. Das Schicksal der meisten dieser für die Pflanzenwelt charakteristischen Kohlehydrate im tierischen Organismus ist wenig erforscht. Sie treten vielfach ihrer Quantität nach auch stark zurück.

Wir haben von einfachen Zuckern Angehörige der Gruppen der Fünf- und Sechskohlenstoffzucker, Pentosen und Hexosen, zu betrachten. Wir beginnen mit den Pentosen. Sie sind im Pflanzenreich außerordentlich verbreitet. Selten finden sie sich als solche. Sie sind vielmehr mit anderen Pentosen und auch Hexosen zu sogenannten Pentosanen zusammengefügt. Man erhält die Pentosen selbst, wenn man die zusammengesetzten Verbindungen spaltet, und zwar so, daß ein Abbau unter Aufnahme von Wasser eintritt. Wir nennen eine solche Spaltung unter Wasseraufnahme ganz allgemein Hydrolyse. Wir werden bald sehen, daß diese Form des Abbaus auch in der Natur eine außerordentlich verbreitete und für das Studium der Zusammensetzung von Verbindungen, die sich aus mehreren Bausteinen aufbauen, bedeutungsvolle ist.

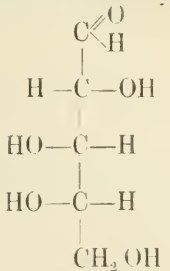
Im tierischen Organismus ist man erst spät auf das Vorkommen von Pentosen aufmerksam geworden. Zunächst machte im Jahre 1882 *Jastrowitz*[1]) am Harn eines Menschen die Beobachtung, daß er zwar stark reduzierte, jedoch nur schwach oder gar nicht gärte und ferner optisch inaktiv war. Wir werden gleich erfahren, daß die einfachen Kohlenhydrate die Eigenschaft haben, in alkalischer Lösung Metalloxyde zu reduzieren, und daß insbesondere der unter bestimmten Verhältnissen im Harn vorkommende Traubenzucker gärt und seiner Lösung auch optische Aktivität verleiht. Die erwähnte Hexose konnte somit im betreffenden Harn nicht vorliegen.

[1]) *E. Salkowski* und *Jastrowitz:* Zentralbl. f. med. Wissenschaften, Nr. 19 und 35. 337 u. 593 (1892).

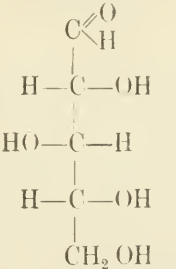
Salkowski[1]) gelang es, die Ursache des eigenartigen Verhaltens des Harnes aufzuklären. Er entdeckte nämlich, daß eine Pentose in ihm enthalten war. Dieser Befund einer Pentose im Urin blieb nicht vereinzelt.[2]) Man erkannte bald, daß eine eigenartige Abweichung des Stoffwechsels vorlag. Sie erhielt die Bezeichnung Pentosurie. Der zunächst liegende Gedanke war, daß die im Harn ausgeschiedene Pentose direkt der Nahrung entstammte, das heißt, daß nach erfolgter Aufnahme einer solchen diese unverändert durch die Nieren zur Ausscheidung kam. Diese Vermutung hat sich bei den meisten Fällen von Pentosurie nicht bestätigt.[3]) Es sind keine direkten Beziehungen zu den Pentosen der Nahrung gefunden worden.[4])

Kurze Zeit nach der Entdeckung der ersten Pentosurie wurde festgestellt, daß Pentosen am Aufbau mancher Kernsubstanzen beteiligt sind. In diesen finden sich eigenartige Säuren, Nukleinsäuren genannt, gebunden. Sie liefern bei ihrer Spaltung unter anderen Bausteinen Pentosen. *A. Kossel*[5]) vermutete schon das Vorkommen von solchen in aus Hefezellen gewonnener Nukleinsäure, und *Hammarsten*[6]) machte ihr Vorhandensein in der aus der Pankreasdrüse isolierten Kernsubstanz wahrscheinlich. Es sind dann zahlreiche Untersuchungen ausgeführt worden, die alle den Beweis erbrachten, daß in der Tat am Aufbau zahlreicher Nukleinsäuren Pentosen beteiligt sind.[7]) Der Gehalt der einzelnen Organe an Pentosen schwankt mit der Menge der vorhandenen Kernsubstanzen.[8])

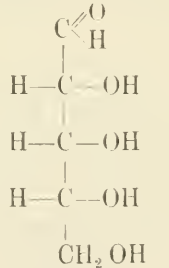
Wir kennen mehrere Pentosen. Bis jetzt sind die folgenden in der Natur aufgefunden worden: Arabinose, Xylose und Ribose. Sie gehören ohne Ausnahme zu den Aldosen. Ihre Konfigurationsformeln sind die folgenden:



l-Arabinose



l-Xylose



d-Ribose.[9])

[1]) *E. Salkowski* und *Jastrowitz:* Zentralbl. f. med. Wissenschaften, Nr. 19 und 35. 337 u. 593 (1892).

[2]) *M. Bial:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 21 (1904). — Die chronische Pentosurie, Berliner Klinik. **19**. Heft 226 (1907).

[3]) *M. Bial* und *F. Blumenthal:* Deutsche med. Wochenschr. 22 (1901). — *F. Blum:* Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 244 (1906).

[4]) Es gibt allerdings eine Ausscheidung von Pentosen, die abhängig ist von deren Zufuhr. Sie wird am besten als alimentäre Pentosurie bezeichnet.

[5]) *A. Kossel:* Verhandl. der phys. Ges., Berlin, im Arch. f. Phys. (u. Anat.) 157 (1893).

[6]) *O. Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 19 (1894). — Vgl. auch *Ferd. Blumenthal:* Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 160 (1898). — *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. für physiol. Chemie. **37**. 375 (1903).

[7]) *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **27**. 507 (1899).

[8]) *Georg Grund:* Zeitschrift für physiol. Chemie. **35**. 111 (1902). — Vgl. auch *Ernst Bendix* und *Erich Ebstein:* Zeitschr. f. allgem. Physiologie. **2**. Heft 1. 1 (1902) — *E. Ebstein:* Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. **3**. 503 (1902).

[9]) *B. Tollens* u. *F. Rorive:* Ztschr. d. Vereins d. Deutsch. Zuckerindustrie. **59**. 642.

Bis vor kurzem galt die l-Xylose als die einzige sogenannte Organpentose. *Bang*[1]) hatte sie zum erstenmal aus einem zusammengesetzten Eiweißkörper, Proteid genannt, der Pankreasdrüse abgeschieden. *Neuberg*[2]) bezeichnete sie auf Grund seiner Beobachtungen als l-Xylose. Es ist jedoch zweifelhaft, ob diese Pentose am Aufbau von Zellbestandteilen Anteil hat. Jedenfalls ist bis jetzt als Pentose in bestimmten Nukleinsäuren ausschließlich die d-Ribose nachgewiesen.[3])

Die im Harn vorkommende Pentose wird von *Neuberg* für inaktive Arabinose gehalten.[4]) Es scheint jedoch nach *Luzzato*[5]) auch die l-Arabinose auftreten zu können. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die sogenannte Harnpentose nicht Arabinose, sondern eine andere Pentose ist, wenigstens deuten eigene Beobachtungen an einem Fall von Pentosurie darauf hin. Sie ist auch als Ketopentose (d-Lyxose bzw. Xyloketose)[6]) angesprochen worden.[7]) Da somit die Natur der Harnpentose noch nicht klargestellt ist, so können wir auch über ihre Herkunft und Entstehung nichts aussagen. Dieses Beispiel zeigt uns besonders eindringlich, wie sehr die eindeutige Beantwortung von Stoffwechselfragen von einer klaren Erkenntnis des Aufbaues der an ihm beteiligten Produkte abhängig ist.

Zu jeder der Pentosen gehören je ein Alkohol und zwei Säuren, wie die folgende Übersicht zeigt:

Aldose	Alkohol	Einbasische Säure	Zweibasische Säure
Arabinose	Arabit	Arabonsäure	Trioxyglutarsäure
Xylose	Xylit	Xylonsäure	Xylo-Trioxyglutarsäure
Ribose	Adonit (Ribit)	Ribonsäure	Ribo-Trioxyglutarsäure.

Im Pflanzenreich sind verschiedentlich Pentosen aufgefunden worden, die eine Methylgruppe besitzen, sogenannte Methylpentosen. So ist die Methylpentose Fukose[8]) im Seetang, in der Alge Porphyria lacinata und ferner in vielen Blättern und Blüten enthalten. Weitere Methylpentosen sind: die Rhamnose, die Chinovose, die Rhodeose und die Isorhodeose

Die Konfiguration der l-Rhamnose, die wir als Beispiel der Stuktur einer Methylpentose hier anführen, ist von *Emil Fischer* und *Karl Zach*[9]) durch Überführung von Traubenzucker in diese Verbindung ganz aufgeklärt worden:

---

[1]) *Ivar Bang:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 411 (1900/01).

[2]) *Carl Neuberg:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 1467 (1902).

[3]) *P. A. Levene* und *Jacobs:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 1198, 2102, 2469, 2474 (1909). — *Haiser* und *Wenzel:* Monatshefte f. Chemie. **31**. 357 (1910).

[4]) *Carl Neuberg:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 2243 (1900).

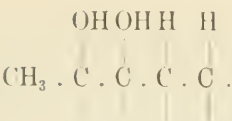
[5]) *Riccardo Luzzato: Hofmeisters* Beiträge. **6**. 87 (1904). — Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Suppl.-Bd. 366 (1908).

[6]) *Alma Hiller:* J. of biol. Chem. **30**. 129 (1917).

[7]) *P. A. Levene* und *F. B. La Forge:* J. of biol. Chem. **18**. 319 (1914). — Vgl. auch *Ernst Zerner* und *Rudolfine Waltuch:* Monatshefte f. Chemie. **35**. 1025 (1914).

[8]) *Bieler* und *Tollens:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **22**. 3062 (1889). — *Günther* und *Tollens:* Ebenda. **23**. 2585 (1890). — *Maquenne*, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **106**. 603 (1892).

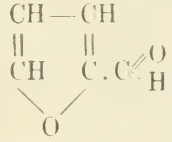
[9]) *Emil Fischer* und *Karl Zach:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 3761 (1912).



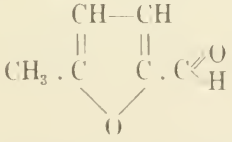
l-Rhamnose.

Die Methylpentosen kommen fast gar nicht in freiem Zustande in der Natur vor. Sie sind fast durchweg Bausteine komplizierter und sehr mannigfaltig zusammengesetzter Zuckerarten. Auch nehmen sie am Aufbau von Verbindungen teil, die außer Zuckerarten noch andere Bausteine aufweisen. Ob ihnen im tierischen Organismus eine Rolle zukommt, und ob sie am Aufbau von Zellbestandteilen Anteil haben, ist noch unbekannt.

Die Pentosen haben manche Eigenschaften mit den Aldohexosen gemein. Es ist dies auch leicht verständlich, weil sowohl die Pentosen als auch die Hexosen als Aldehyde mehrwertiger Alkohole gemeinsame Züge in chemischer Beziehung tragen. Wir werden einige Reaktionen der einfachen Kohlehydrate bei den Hexosen im Zusammenhang besprechen und wollen hier nur hervorheben, daß zum Nachweis der Pentosen Farbreaktionen[1]) ausgearbeitet worden sind. Erhitzt man z. B. eine pentosehaltige Flüssigkeit mit Orzin = 1-Methyl-3, 5-dioxybenzol und rauchender Salzsäure, dann tritt eine blauviolette bis grünliche Färbung auf. Mit Phloroglucin = 1,3,5-Trioxybenzol und starker Salzsäure erhält man eine kirschrote Färbung. Die Lösung zeigt einen charakteristischen Absorptionsstreifen im Grün zwischen D und E. Werden Pentosen mit starken Mineralsäuren erhitzt, so erhält man Furfurol = Furanaldehyd:



Methylpentosen liefern α-Methylfurfurol:



Über die Entstehung der Pentosen im pflanzlichen Organismus haben wir auf Grund von Versuchen keine Erfahrung. Chemisch kann man sich ihre Bildung, wie bereits geschildert, wohl vorstellen, und zwar kommen alle früher besprochenen Bildungsarten in Betracht. Am einfachsten läßt sich ihre Entstehung vom Formaldehyd, dem hypothetischen ersten Assimilationsprodukt der Kohlensäure der Luft durch die grünen Blätter, unter Zusammentritt von 5 Molekülen dieser Verbindung ($5 \times CH_2O = C_5H_{10}O_5$) ableiten. Es wäre auch denkbar, daß die, wie schon ange-

[1]) Vgl. hierzu: *B. Tollens* im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. 2. 64 (1910). Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien. 1910. — *C. Neuberg:* Der Harn. 1. 336. (1911). J. Springer. Berlin.

führt, durch Oxydation des Glyzerins erhaltene Glyzerose das Ausgangsprodukt wäre, von der aus durch Anlagerung von zwei Kohlenstoffatomen die Pentosen sich bilden könnten. Endlich ist es möglich, daß die Pentosen durch Abbau aus kohlenstoffreicheren Zuckern z. B. aus Glukose, entstehen.

Über die Bildung der Zucker der Fünfkohlenstoffreihe im tierischen Organismus wissen wir gar nichts. Es ist naheliegend, ihre Herkunft aus dem Gehalt der Nahrung an Pentosen abzuleiten. Bestimmte Beziehungen sind jedoch noch nicht verfolgt worden. Wir werden im Laufe dieser Vorlesungen bald erfahren, daß die tierische Zelle auch umfassende Synthesen ausführen kann. Sie kann ferner spalten, oxydieren und reduzieren. Nichts spricht dagegen, daß im tierischen Organismus die Pentosen in entsprechender Weise gebildet werden, wie es oben für die Pflanzenzelle geschildert worden ist.

Wir kommen nun zu der für den tierischen Organismus wichtigsten Gruppe der Monosaccharide, zu den Hexosen der allgemeinen Formel $C_6H_{12}O_6$. In einer vorläufigen Betrachtung haben wir bereits gesehen, daß nach der *Le Bel-van't Hoff*schen Regel 16 isomere Verbindungen denkbar sind. Von diesen kommen für uns nur die d-Glukose, die d-Galaktose und die d-Fruktose in Betracht. Bevor wir auf diese Zuckerarten näher eingehen, sollen hier einige der wichtigsten Reaktionen der einfacheren Kohlehydrate im allgemeinen erörtert werden, soweit sie für das Verständnis des physiologischen Verhaltens und des Nachweises der verschiedenen Zuckerarten bedeutungsvoll sind.

Die einfachen Zucker sind entsprechend ihrer Aldehyd- bzw. Ketonnatur sehr leicht oxydierbar. Sie reduzieren deshalb beim Erwärmen in alkalischer Lösung Metalloxyde. Auf dieser Eigenschaft beruht ein Teil der qualitativen und auch der quantitativen Methoden des Zuckernachweises, so die *Trommer*sche, die *Fehling*sche, die *Böttcher*sche, die *Almén-Nylander*sche Probe. Kocht man z. B. eine alkalisch gemachte Zuckerlösung mit einem Kupferoxydsalz, Cu O, so erhält man Abscheidung von ziegelrotem Kupferoxydul, Cu_2O.

Beim Erhitzen einer Lösung von Zucker mit Natronlauge tritt Zersetzung ein (*Moore*sche Probe). Die Flüssigkeit färbt sich braun, es entstehen Milchsäure, Brenzkatechin, Ameisensäure und andere Stoffe.

Wird zu $^1/_2$ cm^3 einer verdünnten wässerigen Traubenzuckerlösung ein Tropfen einer 10%igen Lösung von α-Naphtol in azetonfreiem Alkohol und nun 1 cm^3 konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig und langsam zugesetzt, so entsteht an der Berührungsstelle beider Schichten ein violettroter Ring. Beim Umschütteln nimmt das ganze Gemisch diese Farbe an. Diese Reaktion *(Molisch-Udránszky)*, die zum Zuckernachweis in Proteïnen etc. oft verwendet wird, beruht auf der Bildung von Furfurol aus Zucker unter der Einwirkung der Schwefelsäure.[1])

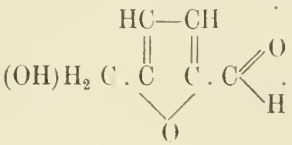
Der Fruchtzucker ist dadurch ausgezeichnet, daß beim Erwärmen seiner Lösung mit verdünnter Salzsäure und etwas Resorcin = 1, 3-Dioxybenzol eine Rotfärbung eintritt.[2])

[1]) *H. Molisch:* Wiener Monatshefte. **7**. 198 (1886). — *L. v. Udránszky:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 358 (1888). — *B. Reinbold:* Archiv f. d. ges. Physiol. **103**. 581 (1904).

[2]) *Ihl* und *Pechmann:* Chem. Zentralbl. 781 (1885). — *Th. Seliwanoff:* Berichte d. Deutschen Chem. Ges. **20**. 181 (1887). — Diese Reaktion ist übrigens nicht nur auf

Wird eine Zuckerlösung eingedampft und weiter erwärmt oder Zucker direkt erhitzt, so tritt vor der Verkohlung ein charakteristischer Geruch auf. Die gebildete Masse nennt man Karamel.[1])

Im Gegensatz zu den Pentosen liefern die Hexosen beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure nicht Furfurol, sondern Lävulinsäure[2]) = Azetylpropionsäure: $CH_3—CO—CH_2—CH_2—COOH$ und Ameisensäure. Intermediär entsteht besonders leicht aus Ketohexosen Oxymethylfurfurol[3])



Dieses bedingt die charakteristischen Reaktionen mit Resorzin und Salzsäure usw. Bei längerer Einwirkung von Säuren entstehen schwarze Massen, die Huminsubstanzen genannt worden sind.

Sehr empfindlich sind die Monosaccharide (mit Einschluß des Milchzuckers und der Maltose) gegen Alkali. Schwache Alkalien bewirken Umlagerungen, die weiter unten erwähnt sind. Bei längerer Einwirkung erfolgen tiefgreifende Veränderungen.[4]) Es bilden sich z. B. Methylglyoxal und Milchsäure.

Eine wichtige und für die Erforschung der Zuckerarten so bedeutungsvoll gewordene Reaktion ist die Vereinigung vieler Zuckerarten mit Hydrazinen in essigsaurer Lösung unter Wasseraustritt zu Hydrazonen. Eine solche Verbindung ist die mit Phenylhydrazin.[5]) Wird eine ungefähr 10%ige wässerige Lösung z. B. von Traubenzucker mit einer Auflösung von Phenylhydrazin in verdünnter Essigsäuse versetzt und dann die Mischung 10—15 Minuten auf dem Wasserbade gekocht, dann scheiden sich bald feine gelbe Nadeln ab. Diese Verbindung heißt Glukosazon.[6]) Sie ist entstanden durch Zusammentritt von einem Molekül Zucker und zwei Molekülen Phenylhydrazin, und zwar vollzieht sich diese Reaktion in zwei Abschnitten. Zunächst verbindet sich der Zucker mit einem Molekül der Base zu einem Hydrazon der Formel:

$$CH_2(OH).[CH(OH)]_3.CH(OH).COH + NH_2.NH.C_6H_5 =$$
$$CH_2(OH).[CH(OH)]_3.\underset{*}{CH(OH)}.CH=N—NH.C_6H_5 + H_2O.$$

die Fruktose beschränkt, doch tritt sie bei dieser besonders leicht ein. Vgl. über diese Reaktion: *Alb. v. Ekenstein* und *J. J. Blanksma:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 2355 (1910).

[1]) Vgl. über ihre Zusammensetzung: *Mary Cunningham* und *Charles Dorée:* J. Chem. Soc. **111**. 589 (1917).

[2]) *A. v. Grote, E. Kehrer* und *B. Tollens:* Annalen der Chemie und Pharmacie. **206**. 207 (1881). — *C. Wehner* und *B. Tollens:* Ebenda. **243**. 314 (1888). — Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 1286 (1900).

[3]) *A. v. Ekenstein* und *J. J. Blanksma:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 2355 (1910). — Vgl. auch: *J. A. Middendorp:* Rec. trav. chim. Pays-Bas. **98**. 1 (1919).

[4]) Vgl. hierzu *J. N. Nef: Liebigs* Annalen. **376**. 1 (1910).

[5]) *Emil Fischer:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **17**. 579 (1884); **20**. 821 (1887).

[6]) Entsprechend spricht man von Galaktosazon, Arabinosazon, Xylosazon, Maltosazon etc. etc.

Da diese Verbindung in Wasser sehr leicht löslich ist, kommt diese Phase der Reaktion beim Traubenzucker nicht zur Beobachtung.[1]) Beim Erwärmen mit überschüssigem Phenylhydrazin tritt nun an der mit einem * bezeichneten Alkoholgruppe eine eigenartige Oxydation ein. Es wird diese Gruppe vorübergehend in Carbonyl verwandelt, und dieses bindet dann ein zweites Molekül Phenylhydrazin:

$$\begin{array}{l} CH_2(OH) \cdot [CH(OH)]_3 \cdot C{-}CH \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad \| \quad \| \\ \qquad\qquad\qquad\qquad C_6H_5 \cdot HN \cdot N \quad N \cdot NH \cdot C_6H_5. \end{array}$$

Wie wir bald sehen werden, besitzt der Fruchtzucker, die Fruktose, keine Aldehyd-, sondern eine Ketogruppe. Er hat folgende Struktur:

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CO \\ | \\ OH{-}C{-}H \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ CH_2OH. \end{array}$$

Hier erfolgt nun die Reaktion mit Phenylhydrazin in umgekehrter Reihenfolge, wie die folgenden Formeln zeigen:

$$\begin{array}{l} CH_2(OH) \cdot [CH(OH)]_3 \cdot C{-}\underset{*}{CH_2(OH)} \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad \| \\ \qquad\qquad\qquad\qquad C_6H_5 \cdot HN \cdot N \\ CH_2(OH) \cdot [CH(OH)]_3 \cdot C{-}CH \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad \| \quad \| \\ \qquad\qquad\qquad\qquad C_6H_5 \cdot HN \cdot N \quad N \cdot NH \cdot C_6H_5. \end{array}$$

Schließlich entsteht somit dasselbe Osazon, wie das beim Traubenzucker erhaltene.

Alle natürlichen und künstlichen einfachen Zucker, welche die *Fehling*sche Lösung reduzieren (mit Einschluß der Disaccharide Milchzucker und Maltose), geben die genannte Reaktion. Die erhaltenen Produkte sind sehr charakteristisch und zur Erkennung und Abscheidung von Zuckern das wertvollste Hilfsmittel, das wir besitzen.

Eine sehr wichtige Eigenschaft der natürlichen Zucker ist bereits erwähnt, nämlich ihre optische Aktivität. Auf ihr beruhen quantitative Bestimmungsmethoden. Sie gab ursprünglich auch die Grundlage zur Einteilung der Zuckerarten ab. So wurde der rechtsdrehende Traubenzucker als d-Glukose und der linksdrehende Fruchtzucker, der dementsprechend auch Lävulose genannt wird, als l-Fruktose aufgeführt. *Emil Fischer* schlug dann vor, diese Bezeichnungen in anderem Sinne zu verwenden und durch die Vorzeichen die Zusammengehörigkeit bestimmter Gruppen hervorzuheben. Aus diesem Grunde ist die Fruktose als d-Fruktose be-

[1]) Sie läßt sich hingegen bei der Mannose leicht isolieren, weil diese ein in Wasser sehr schwer lösliches Phenylhydrazon bildet.

zeichnet und so ihre nahe Verwandtschaft zur d-Glukose, dem Traubenzucker, zum Ausdruck gebracht worden. Ohne Zweifel kann die Verwendung des gleichen Vorzeichens für den Hinweis auf das optische Verhalten und auf genetische Beziehungen leicht Anlaß zu Mißverständnissen geben, besonders, wenn in keiner Weise kenntlich gemacht wird, was mit ihm zum Ausdruck gebracht werden soll. Wir möchten deshalb vorschlagen, das Vorzeichen dem Substrat voranzustellen, wenn es sich darum handelt, das optische Verhalten zu kennzeichnen und es hinter diesen in Klammern anzubringen, wenn genetische Beziehungen vermerkt werden sollen. Von diesen Gesichtspunkten aus bezeichnen wir die in der Natur vorkommende Form des Fruchtzuckers als l-Fruktose (d).[1])

Die biologisch interessanteste Reaktion vieler Zucker ist ihre Spaltbarkeit durch bestimmte Organismen. So zerlegen verschiedene Hefearten Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure (alkoholische Gärung):

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2.$$

Das Bacterium lactis zerlegt die Glukose dagegen in zwei Moleküle Gärungsmilchsäure (Milchsäuregärung):

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3.$$

Schließlich zerfällt der Traubenzucker unter der Einwirkung von bestimmten Mikroben in Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff (Buttersäuregärung):

$$C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2\,H_2 + 2\,CO_2.$$

Es soll an dieser Stelle auf die Vorgänge nicht näher eingegangen werden. Wir werden noch Gelegenheit haben, in ausführlicher Weise zu zeigen, wie sehr die sterische Konfiguration der einzelnen Zuckerarten von Einfluß auf ihre Gärfähigkeit ist. Wir werden ferner erfahren, wie *Emil Fischer*[2]) mit Hilfe dieser Reaktionen und der sich ergebenden Resultate zu Fragestellungen und Schlußfolgerungen gekommen ist, die für die Biologie von weittragendster Bedeutung geworden sind. Sie bilden das Fundament unserer ganzen Kenntnisse der Fermentreaktionen. Wir werden ferner erfahren, daß den einzelnen Vorgängen, die hier in einfachen Formeln zum Ausdruck gebracht sind, in Wirklichkeit eine ganze Reihe von Umsetzungen entsprechen.

Die Hexosen können wir zunächst in zwei Gruppen teilen, nämlich in Aldosen und Ketosen. Von den ersteren interessieren uns, wie schon erwähnt, der Traubenzucker = d-Glukose und die d-Galaktose. Die Konfiguration dieser beiden Zucker ist auf S. 24, 25 wiedergegeben. Eine weitere Aldohexose ist die Mannose. Sie ist im Pflanzenreich verbreitet, findet sich jedoch im tierischen Organismus nicht. Von Ketosen kommt nur der Fruchtzucker, auch Fruktose oder Lävulose genannt, in Betracht.

Die folgende Übersicht gibt die Beziehungen der drei Aldosen zum zugehörigen Alkohol und zu den entsprechenden Säuren wieder[3]):

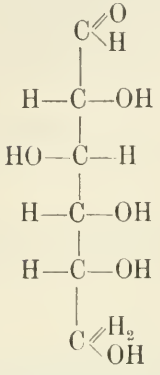
[1]) Vgl. hierzu auch *Karl Freudenberg* und *Fritz Brauns:* Ber. d. D. Chem. Ges. 55. 1339 (1922).

[2]) *Emil Fischer:* Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 26. 60 (1898/99).

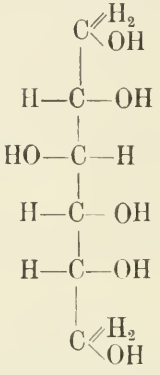
[3]) Vgl. über die Oxydation von Zuckern: *K. Kiliani.* Ber. d. Deutschen chem. Ges. 54. 456 (1921); 55. 75 (1922).

Aldose	Alkohol	Einbasische Säure	Zweibasische Säure
Glukose	Sorbit[1])	Glukonsäure	Zuckersäure
Galaktose	Dulcit[1])	Galaktonsäure	Schleimsäure
Mannose	Mannit	Mannonsäure	Mannozuckersäure.

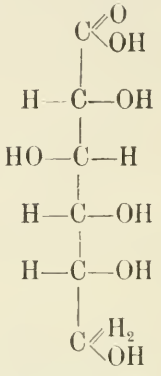
Ebenso, wie die einzelnen Aldohexosen sich durch die Struktur und Konfiguration ihres Moleküls unterscheiden, sind in dieser Beziehung auch die entsprechenden Säuren in ihrem inneren Aufbau verschieden. Es seien an zwei Beispielen die Beziehungen von Aldose, Alkohol und den zugehörigen Säuren dargestellt:



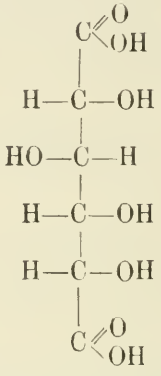
d-Glukose



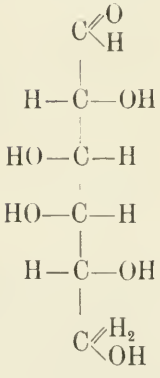
d-Sorbit



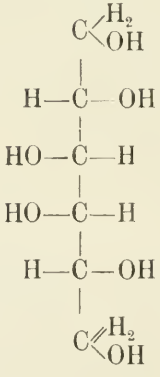
d-Glukonsäure



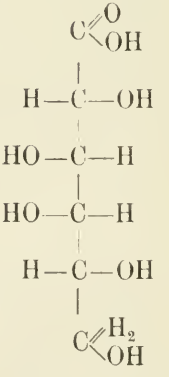
d-Zuckersäure.



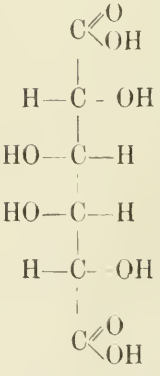
d-Galaktose



Dulcit



d-Galaktonsäure



Schleimsäure

Die Ketohexose[2]) Fruktose hat keine solchen Beziehungen zu Säuren, weil sie bei der Oxydation zerfällt; dagegen liefert sie bei

[1]) Es wäre eine große Erleichterung, wenn die Beziehungen zwischen nah verwandten Verbindungen in der Namengebung einheitlich zum Ausdruck kämen. An Stelle der Bezeichnung Sorbit könnte man Glukit und an Stelle von Dulcit Galaktid sagen.

[2]) Erwähnt sei, daß außer der Fruktose im Pflanzenreich noch eine Ketohexose, die d-Sorbose, vorkommt. Sie findet sich im Safte der Vogelbeere, und zwar entsteht sie durch Oxydationsgärung aus d-Sorbit. *Bertrand* hat festgestellt, daß die Überführung

der Reduktion, wie die Aldosen, auch Alkohol, und zwar ein Gemisch von Mannit und Sorbit.

Zwischen der Glukose, der Fruktose und der Mannose bestehen enge Beziehungen. Sie gehen unter der Einwirkung ganz verdünnter Alkalien ineinander über.[1]) Aus jeder einzelnen Zuckerart bilden sich die beiden anderen. Es bleibt jedoch ein Teil der ursprünglichen Verbindung bestehen. Es kommt zu einem Gleichgewicht: Glukose $\rightleftarrows$ Fruktose $\rightleftarrows$ Mannose.

L. Michaelis und *P. Rona*[2]), welche die Umwandlung der Glukose durch Alkali genauer verfolgten, kommen zum Schlusse, daß ihre Geschwindigkeit der Hydroxylionenkonzentration proportional und der Wasserstoffionenkonzentration umgekehrt proportional ist. Gleichzeitig haben die genannten Autoren festgestellt, daß der Traubenzucker seiner Natur nach eine Säure ist, d. h. Wasserstoffionen abdissoziieren kann. Wir erhalten dann $H^{\cdot}$ (Wasserstoffion) und den Rest des Glukosemoleküls als Zuckerion. Dieses kann an der Stelle, an der das $H^{\cdot}$ abgespalten wurde, dieses wieder anlagern. Das $H^{\cdot}$ kann aber auch an anderer Stelle eintreten und so den Umlagerungsvorgang bewirken. Bei dieser Gelegenheit sei auch darauf hingewiesen, daß die Glukose in zwei stereoisomeren Formen vorkommt, die leicht ineinander übergehen und sich in wässeriger Lösung das Gleichgewicht halten. Wir werden auf diese beiden Formen später bei der Besprechung der Glukoside und der durch Fermente herbeigeführten Synthesen zurückkommen.

Die Fruktose ist im Pflanzenreich sehr verbreitet. Sie findet sich in freiem und gebundenem Zustande. In ersterer Form ist sie, meist mit anderen Zuckern gemischt, Bestandteil vieler Früchte. Fruktose entsteht ferner bei der Hydrolyse bestimmter Reservekohlehydrate der Pflanzen, so des Inulins, dem Reservestoff der Wurzelknollen von Dahlien, der Helianthus-, Topinambur-, Alant- und Atractylisarten etc. Am wichtigsten ist ihr Vorkommen mit dem Traubenzucker zusammen im Rohrzucker. Bei seiner Hydrolyse entsteht 1 Molekül Glukose und 1 Molekül Fruktose.

Unter den Produkten des Tierreiches ist der Fruchtzucker nicht häufig gefunden worden. Im Honig kommt er stets neben Glukose vor Nach reichlichem Genuß von Früchten kann im Harn zuweilen Fruktose auftreten. Ob sich auch normalerweise Fruktose in den tierischen Geweben findet[3]), ist recht zweifelhaft. Interessant ist das Vorkommen einer Fruktosurie.[4]) Ihr Wesen ist noch nicht erkannt.

---

des Sorbits in Sorbose durch ein Bakterium, B. Xylinum, bewirkt wird. Vgl. *G. Bertrand:* Étude biochimique de la Bacterie du Sorbose. Paris. Gauthiers-Villars 1905.

[1]) *C. A. Lobry de Bruyn* und *W. Alberta van Ekenstein:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **28**. 3078 (1895).

[2]) *L. Michaelis* und *P. Rona:* Biochem. Zeitschr. **47**. 447 (1912).

[3]) Vgl. *O. Adler* und *R. Adler: Pflügers* Archiv. **110**. 99 (1905). — *C. Neuberg* und *H. Strauss:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 233. (1902). — *Rudolf Ofner:* Monatshefte f. Chemie. **25**. 1153 (1904) und **26**. 1165 (1905). Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 359 (1905).

[4]) *L. Borchardt:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **55**. 241 (1908); **60**. 411 (1909). — *W. Voit:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **58**. 122 (1908). — *H. K. Barrenscheen:* Biochem. Zeitschr. **127**. 222 (1922).

Die hervorragendste Rolle von allen Monosacchariden spielt unzweifelhaft im tierischen Organismus die Glukose, der Traubenzucker. Er bildet die Form, in der die Kohlehydrate ganz allgemein zur Resorption und zur Überführung von Organ zu Organ, von den Reservestätten zu den Verbrauchsstätten kommen.[1]) Die Glukose findet sich stets im Blute, und zwar in ganz bestimmter Menge. Der Gehalt des Blutes an Traubenzucker schwankt unter normalen Verhältnissen nur innerhalb enger Grenzen. Er beträgt durchschnittlich 0·05—0·1% bei verschiedenen Tierarten.[2]) Glukose ist auch in einzelnen Organen (Muskeln) aufgefunden worden. Der normale menschliche Harn[3]) enthält keinen Traubenzucker.[4])

Im Pflanzenreich ist der Traubenzucker sehr verbreitet, teils als solcher, teils in mächtigen Ablagerungen als Reservestoff, z. B. als Stärke, ferner als Gerüstsubstanz in Form der verschiedenartigsten Zellulosearten.

Als letztes Glied dieser Reihe haben wir noch die Galaktose zu betrachten. Im Pflanzenreich findet sie sich als Bestandteil mancher Verbindungen, so z. B. des Digitonins, des Sapotoxins etc. Man kennt auch zahlreiche polymere Verbindungen der Galaktose, sogenannte Galaktane, die zum Teil bei der Hydrolyse ausschließlich Galaktose liefern, zum Teil daneben auch andere Zuckerarten. *Lippmann* hat d-Galaktose in freiem Zustand an Früchten von Epheu beobachtet.[5]) Die gleiche Feststellung konnte ich bei der Untersuchung eines weißen Belages der gleichen Früchte machen.

Im tierischen Organismus ist die Galaktose hauptsächlich in Verbindung mit Glukose als Milchzucker und ferner als Baustein des Cerebrons nachgewiesen worden. Über die Bildung der Galaktose im tierischen Organismus wissen wir nichts Genaues. Wir können nur Vermutungen äußern und annehmen, daß sie durch Umlagerung aus Glukose hervorgeht. Galaktose ist in einzelnen Fällen im Säuglingsharn angetroffen worden.[6]) Die Galaktosurie ist in diesem Falle ohne Zweifel auf den aufgenommenen Milchzucker zurückzuführen.

Wir kennen außer der Glukonsäure und der Zuckersäure noch eine einbasische Säure, die sich direkt auf den Traubenzucker zurückführen läßt. Es ist dies die Glukuronsäure. Sie ist dadurch ausgezeichnet, daß sie die Aldehydgruppe noch besitzt. Schon *O. Schmiedeberg* und *Hans Meyer*[7])

[1]) Es gilt dies gewiß auch für das Pflanzenreich. Vgl. *W. Ruhland:* Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik. **50**. 200 (1911).

[2]) Daß im Blute Traubenzucker vorkommt, wurde von *Dobson* 1815 entdeckt. — Vgl. auch *Ivar Bang:* Der Blutzucker. A. F. Bergmann, Wiesbaden 1913.

[3]) *Berthold Oppler:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **75**. 71 (1911). — *R. Bernier:* J. de Pharm. et Chim. (7) **9**. 493 (1914). — *Otto Folin* (J. of biol. Chem. **22**. 327 (1915) ist der Ansicht, daß auch normaler Harn Zucker enthält. — Vgl. auch *Stanley R. Benedict, Emil Osterberg* und *Isaac Neuwirth:* J. of biol. Chem. **34**. 217 (1918).

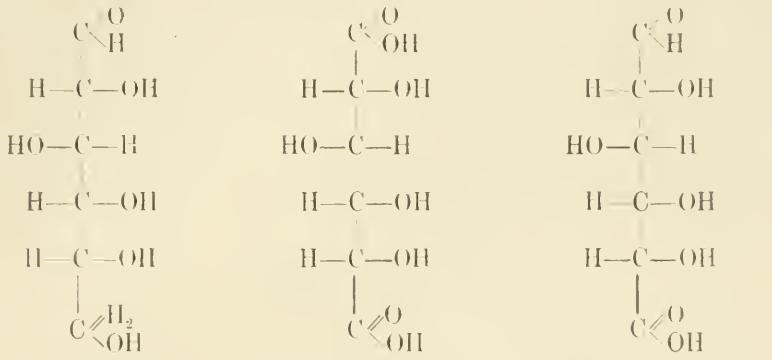
[4]) Sehr wichtige und eingehende Untersuchungen über alimentäre Glukosurie verdanken wir *Bernhard Schöndorff: Pflügers* Archiv. **121**. 572 (1908).

[5]) *Edmund v. Lippmann:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. **43**. 3611 (1910).

[6]) *Leo Langstein* und *Franz Steinitz: Hofmeisters* Beiträge. **7**. 575 (1906).

[7]) *O. Schmiedeberg* und *Hans Meyer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3**. 422 (1879). — Vgl. auch die Beobachtungen von *Max Jaffé:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **7**. 1669 (1874).

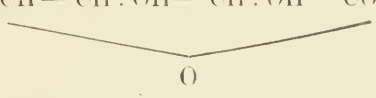
vermuteten, daß die Glukuronsäure ein Derivat des Traubenzuckers sei. Bewiesen wurde diese Annahme durch die Überführung der Glukuronsäure in d-Zuckersäure durch *Thierfelder*[1]) und vor allem durch ihre Synthese von der d-Zuckersäure aus (*E. Fischer* und *Piloty*[2]). Damit war auch ihre Konfiguration festgestellt.[3]) Sie ergibt sich aus der folgenden Zusammenstellung:



d-Glukose d-Zuckersäure d-Glukuronsäure

Die Beziehung der Glukuronsäure zur l-Xylose ist schon S. 27 erwähnt worden. Man kann die Glukuronsäure auch als ein Xylosederivat auffassen. Manche ihrer Eigenschaften erinnern an die Pentosen.

Die Glukuronsäure selbst kristallisiert nicht, wohl aber das durch Kochen seiner Lösung entstehende Lakton, Glukuron genannt, $C_6H_8O_6$.



Die Glukuronsäure kommt in freiem Zustand im tierischen Organismus wohl nur ausnahmsweise vor. Im Pflanzenreich ist sie bis jetzt nur in der Zuckerrübe[4]) nachgewiesen worden. Sie findet sich in kleinen Mengen stets im Harn, ferner im Blut und in der Leber und anderen Organen.[5]) Überall, wo sie bis jetzt nachgewiesen wurde, fand sie sich mit verschiedenartigen Stoffen gepaart. Die Glukuronsäure läßt sich aus diesen Verbindungen durch hydrolysierende Mittel abspalten. Die Hydrolyse erfolgt je nach Art der Bindung des Glukuronsäurepaarlings verschieden leicht. Manche der gepaarten Glukuronsäuren werden auch durch das Fermentgemisch Emulsin zerlegt. Im normalen Harn findet man Phenol- und Indoxylglukuronsäure. Wir werden später erfahren, daß Phenol

[1]) *H. Thierfelder:* Ebenda. **11**. 389 (1887).

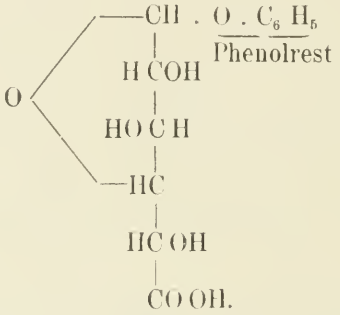
[2]) *Emil Fischer* und *Oskar Piloty:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **24**. 521 (1891).

[3]) Glukuronsäure ist von *Adolf Jolles* durch Oxydation von Traubenzucker mittelst Wasserstoffsuperoxyd erhalten worden. Biochem. Zeitschr. **34**. 242 (1911).

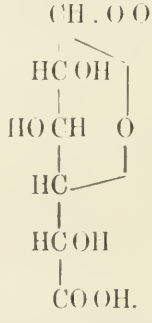
[4]) *K. Smolenski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **71**. 266 (1911); **27**. 141 (1912).

[5]) *Paul Mayer* und *Carl Neuberg:* Zeitschr. für physiol. Chemie **29**. 256 (1900). — *Paul Mayer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 518 (1901). — *R. Lépine* und *Boulud:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **133**. 138 (1901); **134**. 398 (1902); **141**. 453 (1905) und Journ. de physiol. et de pathol. génér. sept. 775 (1905) und Nr. 4. Juillet, 581 (1906).

und Indol im Darmkanal aus bestimmten Aminosäuren durch Bakterien gebildet werden. Die Glukuronsäure paart sich außerdem mit zahlreichen Verbindungen bestimmter Konstitution, die dem Organismus neben den Nahrungsstoffen zum Teil zu therapeutischen Zwecken, zum Teil, um bestimmte Fragestellungen zu studieren, absichtlich zugeführt worden sind. Sie paart sich mit Gliedern der aliphatischen (mit Alkoholen, Aldehyden, Ketonen etc.) und der aromatischen Reihe. Am bekanntesten sind die Verbindungen mit Kampfer und Chloral. Die Zahl der beobachteten gepaarten Glukuronsäuren ist eine sehr große.[1]) Ihre Konstitution ist von *C. Neuberg* und *E. Neimann*[2]) durch die Synthese der Phenolglukuronsäure aufgeklärt worden und durch den von *E. Salkowski* und *C. Neuberg*[3]) geführten Nachweis, daß das künstlich erhaltene Produkt mit dem natürlich gewonnenen in seinen Eigenschaften übereinstimmt. Die Phenolglukuronsäure besitzt nach diesen Autoren die folgende Konstitution:



Außer dieser Art von Glukuronsäureverbindungen sind von *Jaffé*[4]) und später von *Magnus-Levy*[5]) Glukuronsäurepaarlinge beobachtet worden, die als Ester aufzufassen sind. Sie sind unbeständiger als die oben erwähnten Glukuronsäureverbindungen vom Glukosidtypus. Hierher gehört z. B. die nach Benzoësäureeingabe auftretende Benzoyl-glukuronsäure:



[1]) Namentlich *Hildebrandt* hat eine sehr große Zahl dieser Verbindungen studiert. Vergleiche *Carl Neuberg* und *Rewald:* Biochem. Handlexikon. **2**. 521 (1911), ferner *Yuho Hämäläinen:* Skand. Archiv f. Physiol. **23**. 86 (1909).

[2]) *Carl Neuberg* und *Wilhelm Neimann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 114 (1905).

[3]) *E. Salkowski* und *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **2**. 307 (1907).

[4]) *M. Jaffé:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 374 (1904).

[5]) *A. Magnus-Levy:* Biochem. Zeitschr. **6**. 502 (1907). – Vgl. hierzu auch *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 25. (1877) und **4**. 135 (1880).

Die Kenntnis der Glukuronsäure und ihrer Eigenschaften ist praktisch von allergrößter Bedeutung, weil eine große Anzahl von Medikamenten von ihr gebunden werden. Die Glukuronsäurepaarlinge gelangen dann im Harn zur Ausscheidung. Die Glukuronsäure selbst reduziert Metalloxyde bei alkalischer Reaktion. Viele Paarlinge, die an und für sich nicht reduzieren, werden durch das Alkali gespalten. Es tritt dann beim Erwärmen der Lösung Abscheidung von reduziertem Metalloxyd ein. Dieses Verhalten der Glukuronsäure kann leicht zu Täuschungen Veranlassung geben. Gewiß sind eine große Anzahl von sogenannten vorübergehenden Zuckerausscheidungen im Harn auf eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung in Form leicht hydrolysierbarer Paarlinge zurückzuführen. So beobachtete ich selbst einen Fall von angeblicher Zuckerausscheidung im Gefolge von Scharlach bei einem Kinde. Die Untersuchung des Harnes ergab starke Reduktion von Kupferoxyd in alkalischer Lösung. Der Harn zeigte jedoch kein Gärungsvermögen. Ferner drehte er nach links. Das Vorhandensein von Glukuronsäure bzw. von Glukuronsäurepaarlingen kann mittelst Farbreaktionen festgestellt werden. Mit α-Naphtol, Phlorogluzin und Orzin erhält man die gleichen Färbungen, wie mit den Pentosen. Einen sehr schönen Farbstoff erhält man, wenn man eine Glukuronsäure enthaltende Flüssigkeit mit alkoholischer Naphtoresorzinlösung und rauchender Salzsäure versetzt.[1]) Der sich bildende Farbstoff löst sich in Äther mit blau- oder rotvioletter Farbe.

Wir werden auf die Glukuronsäure und ihre Bedeutung noch zurückkommen. Es sei schon hier bemerkt, daß wir allen Grund haben anzunehmen, daß sie auch in der tierischen Zelle aus Glukose durch Oxydation der primären Alkoholgruppe hervorgeht.

Kurz erwähnt sei noch, daß auch Zucker mit verzweigter Kohlenstoffkette bekannt geworden sind. Eine solche besitzt die aus dem Apiin, einer in der Petersilie vorkommenden Verbindung, gewonnene Apiose.[2]) Sie ist eine γ-Oxymethylerythrose, $\begin{matrix}CH_2\,OH\\CH_2\,OH\end{matrix}\!\!>\!C(OH).\,CHOH.\,C\!\!<\!\!\begin{matrix}O\\H\end{matrix}$. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Apiose nicht der einzige Vertreter dieser Klasse von Verbindungen ist.

Im Anschluß an die einfachen Zuckerarten seien noch zwei Klassen von Verbindungen erwähnt, die ohne Zweifel Beziehungen zu diesen haben. Es sind dies die **stickstoffhaltigen Kohlehydrate** und gewisse **aromatische** Verbindungen. Diese letzteren hat man, um ihre nahe Zugehörigkeit zu den Kohlehydraten hervorzuheben, mit der Silbe **-ose** ausgezeichnet. Die andere Silbe des Namens der Vertreter dieser Gruppe — Cyclosen — besagt uns, daß zyklische, d. h. aromatische Verbindungen vorliegen.

Von den Stickstoff enthaltenden, zu den Kohlehydraten in Beziehung stehenden Verbindungen sei in erster Linie Glukosamin (Chitosamin) genannt. Es ist bei der Spaltung von Chitin aufgefunden worden.

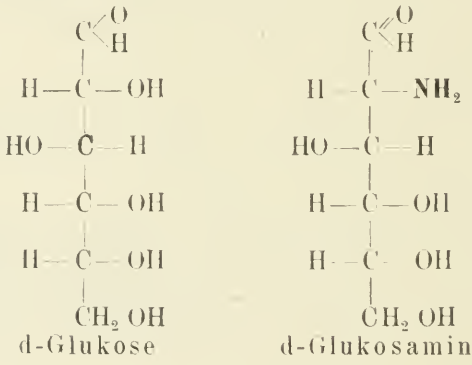
[1]) *B. Tollens:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. **41**. 1788 (1908). — *C. Tollens:* Münchener med. Wochenschr. **56**. 652 (1909). — Vgl. hierzu auch *Mandel* und *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **13**. 148 (1908). — *C. Neuberg:* Ebenda. **24**. 436 (1910).

[2]) *E. Vorgerichten: Liebigs* Annalen. **321**. 71 (1902).

Chitin ist eine zusammengesetzte Verbindung, die insbesondere bei den Arthropoden sehr verbreitet ist.[1]) Große Mengen Chitin finden wir ferner bei den Crustaceen.[2]) Der Hummerpanzer ist das beste und ergiebigste Ausgangsmaterial für Chitin und das daraus zu gewinnende Glukosamin. Chitinmembranen sind auch bei manchen Pilzen[3]) und Flechten aufgefunden worden. Die Struktur des Chitins ist noch nicht aufgeklärt. Nach den einen[4]) ist es ein polymeres Monoazetyldiglukosamin, nach anderen[5]) ist je ein Molekül Glukosamin mit drei Molekülen Azetylglukosamin unter Austritt von vier Molekülen Wasser verbunden.

Das Glukosamin findet sich außer in Chitin interessanterweise als Baustein mancher Eiweißstoffe, so des Muzins. Ferner ist es Baustein der aus verschiedenen Geweben gewonnenen Mukoitinschwefelsäure.

Die Konstitution des Glukosamins ist von *Emil Fischer* und *Hermann Leuchs*[6]) aufgeklärt worden. Es ist als ein Derivat des Traubenzuckers oder der d-Mannose zu betrachten, in dem das in α-Stellung befindliche Hydroxyl durch die Aminogruppe NH_2 ersetzt ist. Seine Konfigurationsformel ist folgende. Wir stellen sie, um die nahen Beziehungen zur Glukose zum Ausdruck zu bringen, neben diese[7]):



Das Glukosamin ist eine sehr interessante Verbindung. Sie vermittelt den Übergang zu den Oxy-α-aminosäuren, denen wir bald als Spaltprodukte der Proteine begegnen werden, und so schlägt das Glukosamin gewissermaßen eine Brücke von den Kohlehydraten zu den Bausteinen der Eiweiß-

[1]) Vgl. *D. H. Wester:* Zoolog. Jahrbuch. Abt. f. System. **28**. 531 (1910).

[2]) *Ledderhose* hat das Glukosamin entdeckt; vgl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2**. 213 (1878/1879) und **4**. 139 (1880). — Vgl. auch *H. Steudel:* Ebenda. **34**. 353 (1902).

[3]) *E. Winterstein:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 3113 (1894) und **28**. 168 (1895). — *Emil Scholl:* Monatshefte f. Chemie. **29**. 1023 (1908).

[4]) *Th. R. Offer:* Biochem. Zeitschr. **7**. 120 (1908). — *S. Fränkel* und *A. Kelly:* Monatshefte f. Chemie. **29**. 1023 (1908). — Vgl. auch *O. v. Fürth* und *M. Russo: Hofmeisters* Beiträge. **8**. 163 (1906). — *Emil Loewy:* Biochem. Zeitschr. **23**. 47 (1909). — *Hugo Brach:* Biochem. Zeitschr. **38**. 468 (1912).

[5]) *J. C. Irvine:* Journ. Chem. Soc. **95**/**96**. 546 (1909).

[6]) *Emil Fischer* und *Hermann Leuchs:* Berichte der Deutschen. Chem. Gesellsch. **35**. 3787 (1902). — Ebenda. **36**. 24 (1903).

[7]) *James Irvine* [Journ. of chem. Soc. **101**. 1128 (1912)] hat d-Glukosamin in d-Glukose übergeführt. — Vgl. auch *P. A. Levene:* Journ. of biol. Chem. **36**. 73, 89 (1918).

körper. Über die physiologische Bedeutung des Glukosamins wissen wir vorläufig noch nichts. Bei Verfütterung von Glukosamin konnte bis jetzt keine Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel aufgefunden werden[1]), womit natürlich nicht bewiesen ist, daß das im Eiweiß vorhandene, in bestimmter Form gebundene Glukosamin beim Abbau dasselbe Verhalten zeigt, wie die künstlich in freiem Zustande zugeführte Verbindung.

Hervorgehoben sei noch, daß aus Lycoperdon eine interessante, aus zwei Molekülen Glukosamin und Ameisensäure bestehende Verbindung, das Lycoperdin, gewonnen worden ist.[2])

Bei der Zerlegung der zuerst aus Knorpel und später auch aus anderen Geweben erhaltenen Chondroitinschwefelsäure ist ferner eine dem Glukosamin isomere Verbindung, das Chondrosamin, erhalten worden. Es hat nach *Levene*[3]) die Konstitution eines von der Pentose d-Lyxose sich ableitenden Hexosamines.

Von den **Cyclosen** ist nur eine Verbindung bekannt, die, soweit unsere Kenntnisse reichen, sich regelmäßig im Organismus der höher organisierten Tiere vorfindet, nämlich der i-Inosit. Er ist von *Scherer*[4]) im Muskel entdeckt worden. Später wurde nachgewiesen, daß der Inosit in den verschiedensten Organen, kurz in allen Zellen des tierischen Organismus anzutreffen ist. Er tritt auch immer im Harn auf.[5]) Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob der Inosit vorgebildet ist oder aber erst sekundär aus einer kompliziert gebauten Verbindung abgespalten wird.[6]) Soviel ist sicher bewiesen, daß freier Inosit in tierischen Geweben vorkommt.[7]) Ob er daneben auch als Baustein am Aufbau zusammengesetzter Verbindungen teilnimmt, ist unbekannt.

Wegen seines Vorkommens im Muskelgewebe, seines süßen Geschmackes und seiner mit den Hexosen gemeinsamen empirischen Zusammensetzung wurde der Inosit früher unter die Zucker eingereiht und kurz als Muskelzucker bezeichnet. Nachdem festgestellt worden war, daß eine aromatische Verbindung vorliegt, und es ferner nicht glücken wollte, direkte chemische und biologische Beziehungen zwischen den Zuckern und dem Inosit herzustellen war man eher geneigt, die Cyclosen und insbesondere den Inosit als eine für sich abgeschlossene Gruppe zu betrachten. Erst *Neuberg*[8]) schlug wieder eine Brücke vom Inosit zu den Kohlehydraten, indem es ihm glückte, aus dieser Verbindung Furfurol zu bilden.

Da der Inosit auch in der Pflanzenwelt sehr verbreitet ist, so versuchte man, zuerst bei dieser Übergänge zu den Kohlehydraten zu finden.

---

[1]) *Manfred Bial:* Berliner klin. Wochenschr. 44 (1905). — Vgl. auch *Kurt Meyer:* Hofmeisters Beiträge. 9. 134 (1907).

[2]) *Y. Kotake* und *Y. Sera:* Zeitschrift für physiol. Chemie. 88. 43 (1913); 89. 482 (1914).

[3]) *P. A. Levene* und *F. B. La Forge;* The J. of biol. Chem. 15. 156 (1913); 18. 127. 240 (1914); 20. 434 (1915). — *P. A. Levene;* Ebenda. 31. 608 (1917).

[4]) *Scherer: Liebigs* Annal. 73. 322 (1850).

[5]) Vgl. hierzu *Emil Starkenstein:* Zeitschrift für exper. Path. u. Ther. 5. 378 (1908).

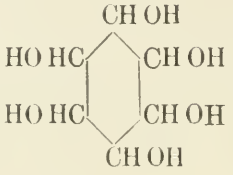
[6]) *F. Rosenberger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 56. 373. (1908); 57. 464 (1908); 58. 369 (1909).

[7]) *Emil Starkenstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 58. 162 (1908).

[8]) *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. 9. 551 (1908).

Es ist nicht gelungen, die Entstehung der Cyclosen irgendwie aufzuklären. Fütterungsversuche an Tieren führten zur Feststellung, daß ein Teil des Inosits unverändert im Harn wieder erscheint.[1]) Ein Teil scheint als Zellbaustein verwendet zu werden. Sehr wahrscheinlich tritt beim Abbau des Inosits Milchsäure[2]) auf. Wenn wir alles, was wir über den Inosit wissen, zusammenfassen, dann kommen wir zum Resultate, daß es weder für den Pflanzenorganismus noch den Tierorganismus erwiesen ist, daß seine Bildung über die Kohlehydrate geht oder bei seinem Abbau solche als Zwischenstufen auftreten. Wir können somit die Beziehungen zu den Kohlehydraten zurzeit nur als sehr wahrscheinliche hinstellen.

Der Inosit hat die Formel eines Hexaoxy-hexahydrobenzols[3]):



$= C_6 H_{12} O_6$.

Der Inosit findet sich im Pflanzenreich zum Teil als solcher, zum Teil in Form von Methylestern. So ist der im Kautschuk von Borneo enthaltene Bornesit ein Monomethylester des i-Inosits. Im Milchsaft von Castilloa elastica und dem Kautschuk von Gabon findet sich der Dambonit = Inositdimethylester. Von besonderem Interesse ist eine zunächst in den Samen von Brassica nigra[4]), bald aber auch in anderen Samen[5]) entdeckte, Inosit und Phosphorsäure enthaltende Verbindung. Sie ist Phytin genannt worden. Ihre Konstitution ist noch nicht ganz aufgeklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Inosithexa-[6]) oder einen Inositpentaphosphorsäureester.[7]) Außerdem ist im Weizenkorn ein Inositmonophosphat aufgefunden worden.[8])

Derartige Verbindungen von organischen mit anorganischen Bestandteilen[9]) erwecken unser Interesse in ganz besonders hohem Maße,

[1]) Vgl. *Emil Starkenstein:* Biochem. Zeitschr. **30**. 56 (1910).

[2]) *P. Mayer:* Biochem. Zeitschr. **2**. 398 (1907) und *E. Starkenstein:* Biochem. Zeitschr. **30**. 56 (1910). — Vgl. auch *R. J. Anderson:* Journ. of biol. Chem. **25**. 391 (1916); *R. J. Anderson* und *A. W. Bosworth:* Ebenda. **25**. 399 (1916).

[3]) Vgl. seine Synthese: *Heinrich Wieland* und *Robert S. Wishart:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2082 (1914).

[4]) *Palladin:* Zeitschr. f. Biol. N. F. **13**. 191 (1895).

[5]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 91 (1896); **40**. 120 (1904). — *E. Winterstein:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 2299 (1897). — *Posternak:* Revue générale de Botan. **12**. 5 (1900); Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **137**. 202, 337, 439 (1903); Compt. rend. de la Soc. de biol. **55**. 1190 (1903).

[6]) *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **9**. 558 (1908). — Vgl. hierzu auch *E. Starkenstein:* Ebenda. **30**. 56 (1910). — *Wlad. Vorbrodt:* Anzeigen Akad. Wiss. Krakau. Serie A. 414 (1910). — *Angelo Contardi:* Atti Royal. Accad. dei Lincei [5]. 19. 1. 23 (1910). — Vgl. ferner *Robert Henry Aders Plimmer:* The Biochem. J. 7. 157 (1913). — *P. W. Boutwell:* J. Americ. Chem. Soc. **39**. 491 (1917). — *S. Posternak:* C. r. **169**. 138 (1919).

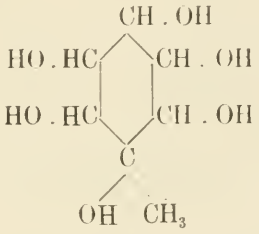
[7]) Vgl. *J. B. Rather:* J. Americ. Chem. Soc. **40**. 523 (1918).

[8]) *A. J. Anderson:* J. of Biol. Chem. **18**. 441 (1914); **20**. 463, 475, 483, 493 (1915).

[9]) Vgl. auch die Bildung von Hexosephosphat bei der alkoholischen Gärung: Vorlesung VI und Bd. II 2, XIX

weil unsere Kenntnisse über die Art und Weise, wie die einzelnen Zellbausteine unter sich verknüpft sind, noch überaus dürftige sind.

Erwähnt sei noch, daß in Organen von Rochen und Haifischen eine Cyclose aufgefunden worden ist[1]), die dem Inosit isomer, aber nicht mit ihm identisch ist. Sie hat den Namen Scyllit erhalten. Ferner enthält die Miesmuschel, Mytilus edulis, eine Cyclose, Mytilit genannt, der folgenden Struktur[2]):



[1]) *Staedeler* und *Frerichs:* Jahresbericht der Chemie. 550 (1858); Journ. f. prakt. Chemie. [1.] **73**. 48 (1858).

[2]) *D. Ackermann:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **54**. 1938 (1921).

Vorlesung III.

Kohlehydrate.

II.

Polysaccharide. Glukoside.

Wir haben eine ganze Anzahl verschiedener einfacher Zuckerarten kennen gelernt, die sich alle als Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole auffassen lassen. Sie unterscheiden sich teils durch die verschiedene Anzahl der Kohlenstoffatome, teils durch das Vorhandensein einer Aldehyd- oder einer Ketongruppe oder aber einzig und allein durch die Konfiguration des Moleküls. Diese einfachen Zucker finden sich meist nur in kleinen Mengen als solche in der Natur. Sie stellen eine Stufe im Auf- oder Abbau zusammengesetzter Zucker dar. Die Monosaccharide werden von der Tier- und Pflanzenzelle und vor allem von der letzteren in der mannigfaltigsten Weise miteinander verknüpft. Wir erhalten, wie schon erwähnt, Verbindungen, die zwei, drei und mehr einfache Zucker als Bausteine besitzen. Wir unterscheiden, je nach der Anzahl der am Aufbau der zusammengesetzten Zuckerarten beteiligten einfachen Zucker, die den allgemeinen Namen Saccharide tragen, Di-, Tri-, Tetra- usw. -saccharide. Ist uns die Anzahl der vorhandenen Bausteine nicht bekannt, dann sprechen wir ganz allgemein von Polysacchariden. Man kann aber auch alle Zucker, die mehrere Saccharide gebunden enthalten, als Polysaccharide bezeichnen und dann diejenigen besonders abtrennen, bei denen die Anzahl der Bausteine genau bekannt ist.

Wir beginnen mit der Besprechung der Disaccharide. Sie sind nach der eben besprochenen Einteilung als Zucker zu bezeichnen, an deren Aufbau zwei Saccharide beliebiger Art beteiligt sind. Es können zwei Pentosen oder zwei Hexosen zu einer einheitlichen Verbindung verknüpft sein, oder aber es ist eine Hexose mit einer Pentose verbunden. So hat man in der sogenannten Vicianose[1]), einem Zucker, der in Vicia angustifolia von *Bertrand* entdeckt worden ist, ein Molekül d-Glukose mit einem Molekül l-Arabinose vereinigt gefunden.

Die Zahl der Disaccharide, die für uns hier in Betracht kommen, ist nicht sehr groß. Es spielen als Nahrungsstoffe für den tierischen

[1]) *Gabriel Bertrand:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **143**. 832 (1907). — *G. Bertrand* und *G. Weismüller:* Ebenda. **147**. 252 (1908); **150**. 180 (1910): **151**. 884 (1910).

Organismus eigentlich nur der Rohrzucker und der Milchzucker eine Rolle. Der erstere wird, da er ausschließlich im Pflanzenreich vorkommt, nur von manchen Herbivoren und Omnivoren aufgenommen. Auch dem Milchzucker kommt als Nahrungsstoff keine allgemeine Bedeutung zu, denn er wird seinem Vorkommen in der Milch entsprechend nur während der Säuglingsperiode zugeführt. Einzig beim Menschen spielt die Milch als Nahrungsmittel das ganze Leben hindurch eine mehr oder weniger große Rolle.

Ein drittes in der Pflanzen- und Tierwelt verbreitetes Disaccharid ist der Malzzucker. Er findet sich nie in größeren Mengen, weil er nur als Zwischenstufe auftritt, sei es, daß ein Polysaccharid zerfällt oder aber ein solches aus einfachen Bausteinen gebildet wird. Auf das Pflanzenreich beschränkt ist die aus zwei Monosacchariden bestehende Zellobiose. Sie ist eine wichtige Abbaustufe der bald zu besprechenden Zellulose. Vielfach beschrieben worden ist eine der Maltose sehr nahe stehende Zuckerart, die Isomaltose. Sie ist angeblich aus verschiedenen Organen gewonnen worden. Da sie jedoch in keinem Falle mit Sicherheit festgestellt worden ist, können wir sie nicht als Bestandteil des tierischen oder pflanzlichen Organismus aufführen. Wir erwähnen sie nur deshalb hier, weil wir bei der Besprechung der Synthese von Disacchariden durch Fermente auf die Isomaltose stoßen werden. Sie ist von *Emil Fischer*[1]) bei der Einwirkung von kalter rauchender Salzsäure auf Traubenzucker erhalten worden. Bei Gelegenheit der Besprechung von durch Fermente bewirkten Synthesen werden wir auch eine in der Natur noch nicht aufgefundene Isolaktose[2]) kennen lernen.

Sämtliche Disaccharide kann man sich aus dem Zusammentritt von zwei Molekülen einfacher Zucker unter Austritt von einem Molekül Wasser entstanden denken. Das folgende Beispiel bringt zum Ausdruck, wie zwei Hexosen sich zu einem Disaccharid vereinigen:

$$C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6 - H_2O = C_{12}H_{22}O_{11}.$$

Umgekehrt zerfällt jedes Disaccharid der erwähnten Art unter der Einwirkung von Säuren oder bestimmten Fermenten unter Wasseraufnahme in zwei Moleküle Hexosen:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6.$$

Bevor wir auf die einzelnen Disaccharide eingehen, wollen wir uns mit der Frage ihrer Konstitution befassen. Die Tatsache allein, daß die Disaccharide unter Wasseraustritt aus zwei Molekülen von Monosacchariden hervorgehen, genügt uns nicht. Wir werden z. B. bald vernehmen, daß es verschiedene Disaccharide gibt, die aus zwei Molekülen Traubenzucker aufgebaut sind. Ohne Zweifel muß in diesen die Bindungsart der Traubenzuckermoleküle eine verschiedene sein, sonst könnten wir nicht verstehen, weshalb die aus den gleichen Bausteinen bestehenden Verbindungen so verschiedene Eigenschaften haben können. Es ist bis jetzt nicht geglückt, eines der bekannten Disaccharide synthetisch zu bereiten und so dessen Struktur aufzuklären. Wir sind noch auf Vermutungen angewiesen. Doch

[1]) *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 28. 3024 (1895).
[2]) *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 23. 3687 (1890).

hat *Emil Fischer*[1]) einen Weg ausfindig gemacht, der vorläufig zu einem Disaccharid vom Typus der Trehalose, einem Zucker, der zuerst im Mutterkorn aufgefunden worden ist[2]), geführt hat.

Der Rohrzucker, auch Saccharose oder Saccharobiose genannt, ist, wie schon erwähnt, ein Disaccharid der Pflanzenwelt[3]). Er spielt als Reservestoff bei wohl allen Phanerogamen eine wichtige Rolle und findet sich in seiner Hauptmenge vor allem, ganz entsprechend seiner Funktion, in nicht chlorophylhaltigen Geweben abgelagert. In kleineren Mengen ist er jedoch in allen Pflanzenteilen gefunden worden. In größeren Massen begegnet man dem Rohrzucker in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, ferner im Saft einiger Palmenarten und demjenigen des Zuckerahorns, der Birke, des Johannisbrotbaumes etc. Erhebliche Mengen von Rohrzucker finden sich auch in den reifen Früchten und Blättern zahlreicher Gewächse. Von ganz hervorragender Bedeutung für die Gewinnung des Rohrzuckers ist, wie bekannt, die Zuckerrübe geworden, die neben dem Zuckerrohr die Hauptquelle des Handelsproduktes Rohrzucker darstellt.

In den Geweben des tierischen Organismus ist der als Nahrungs- und Genußmittel so wichtige Rohrzucker bis jetzt nie nachgewiesen worden. Er muß somit, bevor er in das Blut und die Zellen übergeht, eine Umwandlung erleiden.

Der Rohrzucker entspricht, wie bereits *Liebig* im Jahre 1834 nachwies, in seiner Zusammensetzung der Formel $C_{12}H_{22}O_{11}$. Er zerfällt unter der Einwirkung von hydrolysierenden Mitteln (Chemikalien, Fermenten) in je ein Molekül d-Fruktose und ein Molekül d-Glukose. Da in diesem Spaltungsgemisch die d-Fruktose stärker nach links dreht, als die d-Glukose nach rechts, so dreht es nach links, d. h. in entgegengesetztem Sinne, wie der nach rechts drehende Rohrzucker. Man nennt aus diesem Grunde das durch Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemisch der beiden Hexosen Invertzucker und den ganzen Vorgang der Hydrolyse Inversion.[4]) Die Bildung des Invertzuckers ist zuerst 1830 von *Dubrunfaut*[5]) beobachtet worden. Gemische von Frucht- und Traubenzucker sind übrigens in der Natur sehr verbreitet (Honig, Früchte etc.).

Der Rohrzucker reduziert in alkalischer Lösung Metalloxyde nicht. Er unterscheidet sich dadurch scharf von den übrigen, oben angeführten Disacchariden. Wir können aus diesem Verhalten des Rohrzuckers schließen, daß er keine freie Aldehyd- oder Karbonylgruppe besitzt. Dieser Annahme trägt die folgende Strüktur- und Konfigurationsformel Rechnung[6]):

---

[1]) *Emil Fischer* und *Konrad Delbrück:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 2776 (1909).

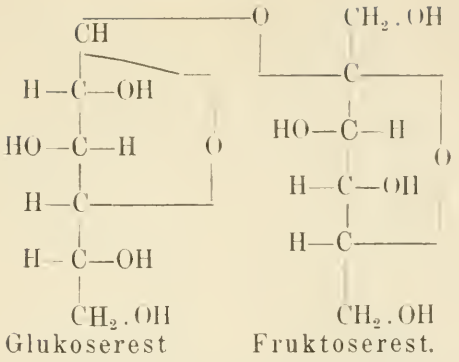
[2]) *Wiggers:* Annalen der Chemie und Pharmazie. **1**. 173 (1832). — *Mitscherlich:* J. f. prakt. Chemie. [1.] **73**. 68 (1858).

[3]) Über seine Verbreitung vgl. z. B. *E. Schulze* und *S. Frankfurt:* Zeitschr. für physiol. Chemie. **20**. 511 (1895).

[4]) Dieser Ausdruck wird ganz unzutreffend auch ganz allgemein für die Hydrolyse der zusammengesetzten Kohlehydrate in einfache Zucker gebraucht.

[5]) *Dubrunfaut:* Comptes rend. de l'Acad. des Sciences. **25**. 308 (1847); **29**. 51 (1849); **42**. 901 (1856).

[6]) *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **26**. 2400 (1893). — *W. N. Haworth:* J. of chem. soc. **117**. 199 (1920). — Vgl. auch *Max Bergmann* und *Arthur Miekeley:* Ber. d. D. Chem. Ges. **55**. 1392 (1922).



Spaltet man den Rohrzucker z. B. durch Kochen mit Säuren, dann tritt alsbald Reduktionsvermögen auf, weil ein Zerfall des Disaccharids in seine reduzierenden Bausteine einsetzt. Der Rohrzucker gärt auch nicht direkt. Die Gärung setzt ein, sobald das Disaccharid in seine Bausteine zerlegt ist.

Ebenso, wie das eben besprochene Disaccharid, kommt der Milchzucker, auch Laktose oder Laktobiose genannt, als solcher in der Natur vor und ist schon 1615 von *Fabricio Bartoletti* in der „Encyclopaedia dogmatica" beschrieben und 1700 von *Testi* und ferner 1715 von *Vallisneri* in der Schrift „De praestantia lactis" als ein neu entdecktes Arzneimittel verkündet worden. Der Milchzucker findet sich in verschiedenen Mengen in der Milch aller Säugetiere. Bei Wöchnerinnen tritt er oft in geringen Mengen im Harn[1]) auf. Bei Kühen ist er gleichfalls einige Tage vor und nach der Geburt im Urin gefunden worden. Wird das Säugen abgebrochen, so wird Milchzucker durch die Nieren ausgeschieden. Eingehende Studien über die Herkunft des Milchzuckers der Milch hat *Ch. Porcher*[2]) ausgeführt. Er fand, daß nach Exstirpation der Brustdrüsen bei säugenden Ziegen und Kühen bald eine starke Vermehrung des Zuckergehaltes des Blutes auftritt. Es kommt zur Ausscheidung von Zucker durch die Nieren. Der im Harn vorkommende Zucker erwies sich als Trauben- und nicht als Milchzucker. Diese Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß die Laktose erst in der Brustdrüse, und zwar offenbar nur aus Glukose gebildet wird und nicht aus Traubenzucker und Galaktose der Nahrung.

Im Pflanzenreiche ist der Milchzucker bis jetzt nicht gefunden worden.[3])

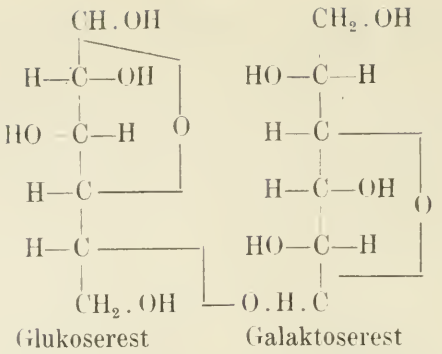
Bei der Hydrolyse zerfällt der Milchzucker unter Wasseraufnahme in je ein Molekül Glukose und Galaktose. In die Art der Vereinigung dieser beiden Bausteine gibt die folgende Formel einen Einblick[4]):

[1]) Vgl. *Leblanc* und *Guillot:* Compt. rend. de l'Acad des Sciences. **34** 585 (1852). — *Franz Hofmeister:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 101 (1877/78). — *P. Kaltenbach:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2**. 360 (1878/79). — *F. A. Lamaire:* Zeitsch. f. physiol. Chemie. **21**. 442 (1895/96). — *Ludwig:* Wiener klin. Wochenschr. 305 (1899). — *M. Kaufmann* und *H. Magne:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **143**. 779 (1906).

[2]) *Ch. Porcher:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **141**. 73, 467 (1905). — Vgl. auch *Carlo Foà:* Archiv. fisiol. 5. Heft 6 (1909). — *D. Noël Paton* und *E. P. Carthcart:* Journ. of Physiol. **42**. 179 (1911).

[3]) Die Angabe *Bouchardats* über den Befund von Milchzucker in der reifen Frucht von Achras sapota ist noch unbestätigt. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **73** 462 (1871).

[4]) *Denham* und *Woodhouse:* J. chem. Soc. **111**. 244 (1918). — *W. N. Haworth* und *G. C. Leitch:* Ebenda. **113** 188 (1918). — *A. W. van der Haar:* Rec. Trav. chim. **37**. 251 (1918).



Bei der Oxydation mit Salpetersäure erhält man aus ihm Schleimsäure $COOH.(CHOH_4).COOH$. Ihre Bildung ist auf die Galaktose zurückzuführen (vgl. S. 36). Der Milchzucker reduziert Metalloxyde in alkalischer Lösung. Er wird von gewöhnlicher Hefe nicht vergoren, dagegen gibt es mancherlei Pilze und Pflanzen, welche die Laktose in Alkohol und Kohlensäure spalten können. Der Milchzucker unterliegt leicht der früher erwähnten Milchsäure- und Buttersäuregärung (vgl. diese S. 35). Bei allen diesen Umsetzungen geht ohne Zweifel eine Spaltung in die Bausteine voran.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen beiden Disacchariden tritt der Malzzucker, auch Maltose, Maltobiose, Ptyalose, Cerealose genannt, nie in größeren Mengen auf. Er ist, wie schon erwähnt, ein Durchgangsprodukt, das meist sofort weiter gespalten oder zum Aufbau noch komplizierter gebauter Verbindungen verwendet wird. Die wichtigste Bildung der Maltose ist die durch fermentative Spaltung von Stärke im Pflanzenreich und von Glykogen im tierischen Organismus. Schon im Jahre 1785 beobachtete *Irvine* und 1815 *Kirchhoff*[1]), daß Malzauszug Stärke abbaut. Der hierbei entstehende Zucker ist zuerst von *de Saussure* (1819) isoliert worden. *Dubrunfaut*[2]) (1847) nannte ihn Maltose und untersuchte ihn eingehender. Das im Malz enthaltene wirksame Prinzip, die sogenannte Diastase, wurde von *Payen* und *Persoz*[3]) isoliert. Die Stärke zerfällt nicht einfach in Maltosemoleküle, sondern es entstehen zunächst komplizierter gebaute Abbaustufen, in deren Zusammensetzung wir zurzeit keinen genauen Einblick haben. Das erste wohl definierbare Abbauprodukt der Stärke und des Glykogens nach erfolgter Hydrolyse durch Diastase ist, neben einigen schon recht gut charakterisierten Dextrinen, das Disaccharid Maltose.

Die Maltose gehört zu den reduzierenden Zuckern. Hefe vergärt sie. Sie ist auch der Milchsäure- und Buttersäuregärung fähig. Allen diesen Umwandlungen geht die Hydrolyse des Disaccharids in seine Bausteine voraus. Erst diese werden in Alkohol und Kohlensäure, bzw. Milchsäure, bzw. Buttersäure, Wasserstoff und Kohlensäure verwandelt. Der Maltose kommt folgende Struktur und Konfiguration zu[4]):

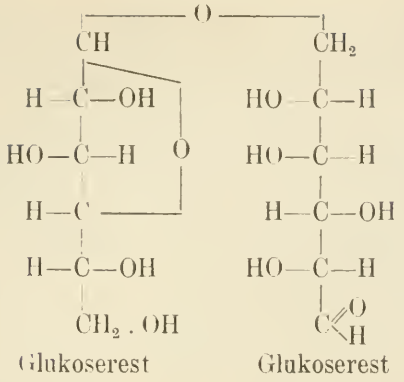
---

[1]) *Kirchhoff: Schweigers* Journ. **15**. 389.

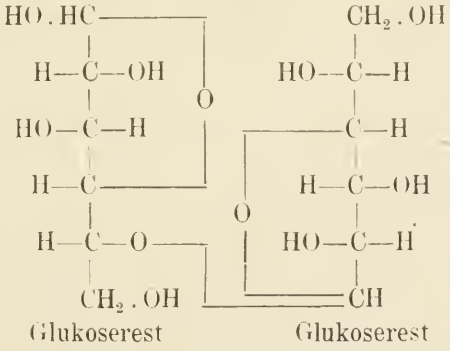
[2]) *Dubrunfaut:* Annales de chimie et de physique. [3.] **21**. 178 (1848).

[3]) *Payen* und *Persoz:* Ebenda. **2**. 53, 56, 73 und 337.

[4]) *Emil Fischer:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 2988 (1894). — *Nef: Liebigs* Annalen. **403**. 299 (1914). — *W. Lee Lewis* und *Siegel A. Buckborough:* Journ. Americ. Chem. Soc. **36**. 2385 (1914).



Die gleiche Stellung, welche die Maltose im Abbau der Stärke und des Glykogens und den nächsten Abbaustufen dieser Polysaccharide einnimmt, besitzt die Zellobiose gegenüber der Zellulose. Es ist das Verdienst von *Hans Pringsheim*[1]), diesen Nachweis geführt zu haben. Die Zellobiose ist zuerst von *Skraup* und *König*[2]) beim künstlichen Abbau der Zellulose erhalten worden. Bei der Hydrolyse liefert die Zellobiose zwei Moleküle Traubenzucker. Sie reduziert, gärt aber nicht. Eine Spaltung der Zellobiose in ihre Bausteine erfolgt, wenn man auf sie einen wässerigen Auszug aus Aspergillus niger oder einen Kefirauszug einwirken läßt.[3]) Dieses Spaltvermögen kommt auch den sogenannten Zellulosebakterien zu, die im Darminhalt anzutreffen sind.[4]) Der Zellobiose kommt die folgende Formel zu:[5])



Die am Aufbau der einzelnen Disaccharide beteiligten Monosaccharide seien im folgenden nochmals übersichtlich zusammengestellt. Durch Hydro-

[1]) *Hans Pringsheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **78**. 266 (1912).

[2]) *Zd. H. Skraup* und *J. König:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 1115 (1901); Monatsh. f. Chemie. **22**. 1011 (1901).

[3]) *G. Bertrand* und *Holderer:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **149**. 1385 (1909); **150**. 180 (1910). — *Emil Fischer* und *G. Zemplén: Liebigs* Annalen. **365**. 1 (1909); **372**. 254 (1910).

[4]) Vgl. *H. Pringsheim:* Z. f. physiol. Chemie. **78**. 266 (1912). — *H. Pringsheim* und *Magnus von Merkatz:* Ebenda. **105**. 173 (1919).

[5]) Vgl. *M. Bergmann* und *H. Schotte:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **54**. 440 (1921).

lyse — Aufnahme von einem Molekül Wasser — entstehen die Bausteine der Disaccharide, und umgekehrt erhalten wir diese selbst, wenn die entsprechenden Monosaccharide unter Wasserabspaltung in bestimmter Weise zusammentreten.

Saccharose
(Rohrzucker)
$+ H_2O$
Fruktose *(Fruchtzucker)* + Glukose *(Traubenzucker)*
$- H_2O$
Saccharose

Laktose
(Milchzucker)
$+ H_2O$
Galaktose + Glukose *(Traubenzucker)*
$- H_2O$
Laktose

Maltose
(Malzzucker)
$+ H_2O$
Glukose *(Traubenzucker)* + Glukose *(Traubenzucker)*
$- H_2O$
Maltose

Zellobiose
$+ H_2O$
Glukose *(Traubenzucker)* + Glukose *(Traubenzucker)*
$- H_2O$
Zellobiose

Es sind uns auch Zuckerarten bekannt, die bei der Hydrolyse drei Moleküle einfacher Zucker liefern. Es sind dies die Trisaccharide. An ihrem Aufbau können ausschließlich Pentosen beteiligt sein, oder es sind solche mit Hexosen zusammengefügt. So liefert z. B. die Rhamninose, die als Xanthorhamnin in den Früchten von Rhamnus infectoria aufgefunden wurde, bei der vollständigen Spaltung unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser ein Molekül d-Glukose und zwei Moleküle Rhamnose (Methylpentose vgl. S. 31). Schließlich gibt es Trisaccharide, die nur aus Hexosen aufgebaut sind. Recht verbreitet ist die Raffinose, auch Melitriose genannt. Sie besteht aus je einem Molekül d-Fruktose, d-Glukose und d-Galaktose. Im Eschenmanna ist ferner ein Trisaccharid beobachtet worden, das aus zwei Molekülen d-Galaktose und einem Molekül d-Glukose besteht. Ein weiteres Trisaccharid, die Gentianose, liefert bei der vollständigen Hydrolyse ein Molekül Fruktose und zwei Moleküle Glukose. Es sind noch weitere Trisaccharide bekannt. Sie sind bis jetzt nur im Pflanzenreich mit Sicherheit aufgefunden worden. Sie müssen jedoch ohne Zweifel als Abbaustufen und Zwischenstufen beim Aufbau höher molekularer Polysaccharide auftreten. *Hans Pringsheim*[1]) hat bei der Hydrolyse von Steinnußspänen, die beim Abbau die früher erwähnte Mannose (vgl. S. 24, 27, 34) liefern, eine aus drei Molekülen dieses Monosaccharids bestehende Verbindung beobachtet.

Im Pflanzenreich sind auch Tetrasaccharide aufgefunden worden. Ein solches ist die Stachyose, auch Lupeose genannt. Sie findet sich im Eschenmanna, in den Wurzeln von Stachys tuberifera und auch in den unterirdischen Teilen von Lamium album.[2]) Dieser Zucker liefert bei der

[1]) *Hans Pringsheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **80**. 376 (1912).

[2]) *Planta:* Landwirtsch. Versuchsstationen. **25**. 473 (1877). — *E. Schulze* und *Planta:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **23**. 1692 (1890); **24**. 2705 (1891). — *Tanret:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **134**. 1586 (1902); **136**. 1569 (1903); Bull. de la Soc. de Science. [3.] **27**. 947 (1902); **29**. 888 (1903).

Hydrolyse zwei Moleküle d-Galaktose und je ein Molekül d-Glukose und d-Fruktose.[1])

Pentasaccharide und Zuckerarten, die eine noch größere, genau bekannte Anzahl von Monosacchariden enthalten, sind bis jetzt weder auf dem Wege der Synthese dargestellt, noch sind sie in der Natur nachgewiesen worden. Daß sie vorhanden sein müssen, darüber besteht kein Zweifel. Derartige Zucker bilden sich, wie der Befund hochmolekularer, kristallisierter Dextrine bewiesen hat[2]), beim Abbau hochmolekularer Polysaccharide. Daß wir erst einzelne davon kennen, ist darauf zurückzuführen, daß die Zuckerarten an und für sich sehr schwer zur Kristallisation zu bringen sind. Sobald wir aber amorphe Körper vor uns haben, fällt die Entscheidung, ob ein Produkt einheitlich ist, oder aber ein Gemisch darstellt, außerordentlich schwer. In den meisten Fällen sind unter diesen Umständen erst dann bestimmte Schlüsse möglich, wenn die vermutete Substanz synthetisch gewonnen worden ist. Man kann die Eigenschaften der als identisch angesehenen Verbindungen dann genau vergleichen. Die Synthese muß somit bei der Auffindung komplizierter gebauter Verbindungen die Führung übernehmen. Es ist dies eine auf dem Gebiete der Kohlehydrate sehr schwierige Aufgabe. Wir haben in der letzten Vorlesung schon hervorgehoben, daß drei verschiedene Bausteine allein schon durch die Art der Reihenfolge zu sechs isomeren Trisacchariden führen. Sind noch mehr Bausteine vorhanden, dann steigt die Zahl dieser Art von isomeren Verbindungen sehr rasch an. Dazu kommt noch, daß wir bereits bei den Disacchariden Verbindungen kennen gelernt haben, die dieselben Monosaccharide gebunden enthalten. Sowohl die Maltose als die Zellobiose liefern bei der Hydrolyse zwei Moleküle Traubenzucker. Da diese beiden Disaccharide in chemischer, physikalischer und biologischer Hinsicht sich ganz verschieden verhalten, so müssen wir annehmen, daß die beiden Bausteine in den genannten Verbindungen in verschiedener Weise verknüpft sind. Neben den Isomerien, die allein schon durch eine verschiedene Aufeinanderfolge verschiedenartiger Bausteine bedingt sind, kommen also noch weitere Möglichkeiten der Strukturverschiedenheiten durch die Art der Bindung hinzu. Diese Überlegungen machen es verständlich, weshalb die Aufklärung der Struktur der Polysaccharide nur langsame Fortschritte macht.

Noch ein anderer Umstand bereitet der Forschung fast unüberwindbare Hindernisse. Diejenigen Zuckerarten, die mehr als zwei Monosaccharide gebunden enthalten, kommen nur äußerst selten für sich allein in größeren Mengen vor. Sie sind vielmehr meistens mit ungezählten anderen Polysacchariden gemischt. Da uns jede Kenntnis der Eigenschaften der einzelnen höher molekularen Polysaccharide fehlt, sind wir auf einen glücklichen Zufall angewiesen, wenn es uns glückt, aus einem solchen heterogenen Gemisch eine einheitliche Verbindung abzutrennen.

Wir verlassen somit bei der Besprechung der weiteren Polysaccharide den sicheren Boden, auf dem wir bis jetzt wandelten, und begeben uns zur Besprechung von Zuckerarten, von denen wir nur aussagen können, welche

[1]) *E. Schulze:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 2230 (1910). — Vgl. auch *C. Neuberg* und *S. Lachmann:* Biochem. Zeitschr. **24**. 171 (1910).

[2]) Vgl. weiter unten.

Bausteine übrig bleiben, wenn der Abbau unter Wasseraufnahme vollständig durchgeführt ist. Wir können jedoch bis auf wenige Ausnahmen (vgl. S. 52) nicht angeben, wie oft der einzelne Baustein wiederkehrt. Wir bezeichnen aus diesem Grunde die Anzahl der am Aufbau eines bestimmten Polysaccharids beteiligten Monosaccharide nicht mit einer Zahl, sondern mit *n*. Für die ganze Auffassung des Abbaus der Polysaccharide zu einfacheren Produkten ist die Frage ihrer Struktur von grundlegender Bedeutung. Auf das gleiche Problem stoßen wir, wenn wir uns die Frage nach dem Aufbau von aus einer ganzen Reihe von einfachen Zuckern zusammengesetzten Kohlehydraten vorlegen. Während man sich bis vor kurzem vorstellte, daß in den hochmolekularen Polysacchariden die einzelnen Bausteine in entsprechender Weise untereinander verbunden sind, wie wir es bei den Disacchariden dargestellt haben, neigt man jetzt mehr der Auffassung zu, daß dem Aufbau der Polysaccharide Ringkomplexe zugrunde liegen, die unter sich anhydridartig verknüpft sind.[1]) In den wiederholt erwähnten Polysacchariden Stärke und Glykogen wären in diesem Falle Anhydromaltose- und vielleicht auch Anhydroisomaltosekomplexe mit einander verknüpft, während bei dem Polysaccharid Zellulose Anhydrozellobiosegruppen vereinigt wären. Nach dieser Vorstellung der Struktur der Polysaccharide würden bei ihrem Abbau zwei Vorgänge zu unterscheiden sein. Einmal die Loslösung von Anhydridkomplexen voneinander unter Bildung kleinerer Moleküle. Dazu käme dann noch die Aufspaltung der Anhydridbindung.[2])

Da wir von einem großen Teil der zwischen den hochmolekularen und den nach der Anzahl der Bausteine wohl charakterisierten Polysacchariden stehenden Zuckerarten ganz sicher wissen, daß sie ein äußerst mannigfaltiges Gemisch und nicht chemische Individuen darstellen, so verlassen wir zunächst den bisherigen Gang der Darstellung und sehen uns nach Polysacchariden um, die wir einigermaßen charakterisieren können. Von diesen aus kehren wir dann zu Verbindungen zurück, an deren Aufbau eine geringere Anzahl von Monosacchariden beteiligt ist. Wir werden von selbst auf diese stoßen, wenn wir den Abbau der hochmolekularen Zuckerarten verfolgen.

Die Zahl der Polysaccharide, die gewissermaßen am anderen Ende der Reihe der Kohlehydrate stehen, wenn wir von den Monosacchariden ausgehen, ist eine sehr große. Es unterliegt keinem Zweifel, daß viele hierher gehörende Glieder der Kohlehydratreihe, die bei verschiedenen Individuen des Tier- und Pflanzenreiches auftreten und die gleiche Funktionen erfüllen, zwar unter gleichen Namen aufgeführt sind, jedoch sicher in Einzelheiten einen ganz verschiedenen Aufbau zeigen. Überall macht sich eben bemerkbar, daß wir uns auf unsicherem Boden befinden, weil die Frage des Aufbaues und vor allem auch der Einheitlichkeit der Polysaccharide zurzeit nur ungenügend oder auch gar nicht beantwortet werden

[1]) Vgl. hierzu auch *P. Karrer* und *A. P. Smirnoff:* Helv. chim. Acta. **5**. 124 (1921).

[2]) Vgl. zu diesen Fragen *Hans Pringsheim* und *F. Eissler:* Berichte der Deutschen Chem. Ges. **46**. 2959 (1913); Berichte der Deutschen Pharmaz. Ges. **27**. 4 (1917). — *Hans Pringsheim* und *A. Aronowsky:* Berichte der Deutschen Chem. Ges. **54**. 1281 (1921). — *Hans Pringsheim* und *Walter Persch:* Ebenda. **54**. 3161 (1921). — *Aimé Pictet* und *Jean Sarasin:* Arch. sciences phys. et nat. Genève. [4]. **46**. 5 (1918); Helvet chim. acta. **1**. 87 (1918). — *K. Hess* und *Ernst Messmer:* Ebenda. **54**. 499 (1921). — *P. Karrer:* Helv. chim. acta. **3**. 866 (1920); **4**. 169. 263 (1921). — *P. Karrer* und *Widmer:* Ebenda. **4**. 174 (1921).

kann. So sprechen wir, um nur ein Beispiel zu erwähnen, von Zellulose. Wir treffen diese überall im Pflanzenreich an. Manche dieser Zellulosearten zeigen Verschiedenheiten, manche können wir jedoch zur Zeit mit unseren chemischen Hilfsmitteln nicht unterscheiden. Daß trotzdem auch Zellulosearten, die uns zunächst als identisch erscheinen, ganz verschieden sein müssen, lehrt uns ihr Verhalten gegenüber gewissen von den Zellen der Pflanzen- und Tierwelt hervorgebrachten Stoffen, den Fermenten. Wir werden später vernehmen, daß manche von diesen unter bestimmten Bedingungen einen Abbau unter Wasseraufnahme durchführen. Sie zerlegen jedoch nicht jedes Substrat, sondern immer nur ganz bestimmte Arten von solchen. Dieser Umstand ermöglicht eine äußerst feine Unterscheidung von scheinbar gleichartigen Verbindungen auf biologischem Wege.

Wir kennen Polysaccharide, die vollständig aus Pentosen aufgebaut sind. Andere enthalten neben diesen auch Hexosen.[1]) Am wichtigsten sind für unseren Organismus diejenigen Polysaccharide, die ganz aus Hexosen bestehen. Unter diesen kommt wieder denjenigen die größte Bedeutung zu, die Aldosen enthalten. Wir kennen auch ein in gewissen Pflanzen vorkommendes Polysaccharid, das ganz aus Molekülen der Ketohexose Fruchtzucker besteht.[2]) Es ist dies das Inulin. Es ist in Algen und vor allem als Reservekohlehydrat bei vielen Phanerogamen — vor allem bei Kompositen — aufgefunden worden. Seine Konstitution ist in weitgehender Weise vor allem durch *Hans Pringsheim* aufgeklärt worden. Es sind im Inulin neun Fruktosemoleküle gebunden, und zwar in Form von drei Anhydrotrifruktosekomplexen.[3]) Im tierischen Organismus kommen keine Polysaccharide vor, an deren Aufbau Fruktose beteiligt ist.

Die Polysaccharide der Pentosen sind als Pentosane bezeichnet worden. Ein chemisch einheitliches Pentosan dürfte zurzeit wohl kaum bekannt sein. Sehr verbreitet sind in der Pflanzenwelt auch Methylpentosane.[4]) Sie haben diesen Namen erhalten, weil sie bei der Hydrolyse Methylpentosen liefern. Der Gehalt des Holzes an Methylpentosanen beträgt etwa 3%, daneben findet man etwa 10—20% Pentosane. Die jungen Pflanzenteile weisen weniger Pentosane auf als die älteren. In Gräsern und Futterkräutern sind je nach dem Reifezustand verschiedene Mengen von Pentosanen enthalten. Bei der Ernährung der Pflanzenfresser spielen sie sicher eine bedeutsame Rolle.

[1]) Vgl. über die Verbreitung „gemischter" Polysaccharide u. a. *E. Schulze* und *Ch. Godet:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **61**. 279 (1909). — *J. Vintilesco:* Recherches biochim sur quelques sucres et glucosides. Paris 1910. — *Mary Davies Swartz:* Nutrition investigations on the carbohydrates of Lichens, Algae and related substances. New Haven, Conn. 1911. Hier findet sich viel Literatur.

[2]) Über die Konstitution vgl. *J. C. Irvine* und *E. St. Steele:* Journ. of chem. soc. London. **117**. 1474 (1920). — *H. Pringsheim* und *A. Aronowsky:* Berichte der Deutschen Chem. Ges. **54**. 1281 (1921). — *Hans Pringsheim* und *Max Lassmann:* Ebenda. **55**. 1409 (1922). — *Hans Pringsheim* und *Alex. Aronowsky:* Ebenda. **55**. 1414 (1922).

[3]) Die Fruktose scheint in der γ-Form (vgl. hierzu Anmerkung 4, S. 67), der wahrscheinlich ein Äthylenoxydring zukommt, in der Anhydrotrifruktose vorhanden zu sein. Vgl. hierzu auch *Max Bergmann* und *Arthur Miekeley:* Ber. d. D. Chem. Ges. **55**. 1392 (1922).

[4]) Über ihre Bedeutung siehe: *K. Miyake:* Journ. of the College of Agriculture Tokio. **4**. 327 (1912).

Sehr verbreitet sind in der Pflanzenwelt die sogenannten Mannane. Sie liefern bei der vollständigen Hydrolyse Mannose. Sie sind ein sehr wichtiges Reservekohlehydrat der Palmensamen. Sie sind aber auch in vielen anderen Pflanzenarten aufgefunden worden. Es scheint auch bei dieser Gruppe nicht geglückt zu sein, einheitliche Individuen zu isolieren. Zu erwähnen wären noch die Galaktane, die aus Galaktose aufgebaut sind und die Manno-galaktane, die bei der Hydrolyse Galaktose und Mannose liefern. Da es sich bei allen diesen Polysacchariden sicher um Gemische aller möglichen Verbindungen handelt, seien sie hier nur angeführt, um ein Bild von der großen Mannigfaltigkeit der Polysaccharide in der Pflanzenwelt zu geben.

Von Polysacchariden, die im wesentlichen nur in der Pflanzenwelt vorkommen und die, soweit unsere Kenntnisse reichen, auch nur für diese von Bedeutung sind, seien noch die folgenden erwähnt. Von den verschiedensten Pflanzen werden, besonders, wenn Zellen erkranken oder verletzt werden, eigenartige Produkte, Gummisubstanzen genannt, abgesondert. Sie sind nicht einheitlich zusammengesetzt. Man hat auch gummiartige Substanzen im Harn gefunden und von tierischem Gummi gesprochen. Diese Bezeichnung ist jedoch eine ganz willkürliche, denn niemand hat diese Polysaccharide so charakterisiert, daß ihre Zugehörigkeit zu Gummiarten feststeht. Auch die pflanzlichen Gummisubstanzen sind mehr nach ihrem Vorkommen und ihren Eigenschaften als nach ihrer Zusammensetzung zusammengefaßt worden. Es handelt sich wohl immer um ein Gemisch der mannigfaltigsten Polysaccharide. Eingehend untersucht ist eine Gummiart aus Hefe.[1]) Sie liefert bei der Hydrolyse Mannose und Glukose.

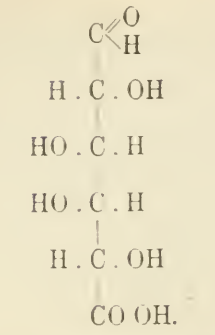
In Samen, Holzkörpern, Rinden von Bäumen usw. sind Polysaccharide aufgefunden worden, die sich in mancher Beziehung scharf von der Zellulose unterscheiden. Die ganze Gruppe hat von *E. Schulze*[2]) den Namen Hemizellulosen erhalten. Auch sogenannte Reservezellulosen hat man unterschieden. Erwähnt seien ferner die in Getreidearten so häufigen Amylane. Weit verbreitet sind auch die Pflanzenschleime. Sie finden sich meist in besonderen sogenannten Schleimzellen. Bei der Hydrolyse liefern sie Pentosen und Hexosen — meistens Arabinose und Galaktose. Der Agar-Agar, der zu mannigfaltigen Zwecken Verwendung findet, z. B. als Nährboden für Bakterien, ist ein solcher Schleimstoff. Er findet sich in Meeresalgen, den Florideen. Zu erwähnen sind ferner die Pektinstoffe. Sie finden sich in fleischigen Früchten, in Wurzeln usw. und enthalten unter anderem Arabinose, Galaktose, Methylpentosen und Methylalkohol. Es gelang *v. Fellènberg*[3]) den Nachweis zu führen, daß das Pektin der Methylester der Pektinsäure ist. Die Pektinsäure selbst liefert bei der Hydrolyse d-Galaktose und d-Galakturonsäure.[4]) Die letztere hat entsprechend der d-Galaktose die Konfiguration:

[1]) *E. Salkowski:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 497, 925 (1894). — *H. Euler* und *A. Fodor:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 339 (1911).

[2]) *E. Schulze, E. Steiger* u. *W. Maxwell:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 227 (1890).

[3]) Vgl. *Th. v. Fellenberg:* Mitt. a. d. Gebiete d. Lebensmitteluntersuchungen (veröffentl. vom Schweizer Gesundheitsamt). **5**. 172. 225 (1914); **7**. 42 (1916); 8. 1 (1916). — Biochem. Z. **85**. 118 (1918).

[4]) *Felix Ehrlich:* Chem. Ztg. **41**. 197 (1917). — Vgl. Synthese *Emil Fischer:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **23**. 937 (1890); **24**. 2142 (1891).



Ehrlich ist geneigt, die Konstitution des Pektins von pflanzlichen Zellmembranen als das Ca-Mg-Salz einer komplexen Anhydro-arabinogalaktose-methoxy-tetragalakturonsäure aufzufassen.

Wenn man bedenkt, daß jeder dieser hier kurz aufgezählten Gruppen eine Unzahl einzelner Individuen entsprechen dürfte, dann erkennt man, wie große, ja gewaltige Lücken die Chemie der Kohlehydrate noch aufweist. Gleichzeitig gewinnt man auch den Eindruck, daß nicht allein, wie man lange Zeit betonte, die Eiweißstoffe in unübersehbarer Mannigfaltigkeit auftreten und geradezu den Charakter der einzelnen Zellarten bedingen. Die Kohlehydrate stellen besonders in der Pflanzenwelt Verbindungen dar, die mindestens so mannigfaltiger Aufbaumöglichkeiten fähig sind, wie das bei den Eiweißstoffen der Fall ist.

Wir gehen nun zur Besprechung derjenigen Polysaccharide des Pflanzenreiches über, die vom Pflanzen- und Allesfresser stets in mehr oder weniger großer Menge aufgenommen werden und als Nahrungsstoffe eine große Rolle spielen. Es sind dies die Stärke = Amylum und die Zellulose. Die erstere ist ein typisches sogenanntes Reservekohlehydrat der Pflanzenwelt. Wir verstehen darunter ein Kohlehydrat, das für spätere Zeiten abgelagert wird, um im geeigneten Augenblick durch Abbau allen möglichen Zwecken wieder zugänglich gemacht zu werden. Ihrer Funktion entsprechend finden wir Anhäufungen von Stärke in Form von charakteristisch gestalteten Körnern in Samen, Knollen usw. Wir begegnen der Stärke auch, und das ist besonders interessant, in den Chlorophyllkörnern der Blätter. Es läßt sich durch einfache Versuche direkt beweisen, daß an diesen Stellen Stärke aus Kohlensäure und Wasser gebildet worden ist, und zwar unter dem Einflusse der Sonnenenergie. [1])

Die Stärkekörner treten je nach der Pflanzenart in ganz verschiedenen Formen auf. Man betrachtet sie als Sphärokristalle. Man glaubte eine Zeitlang, die Stärke als chemisches Individuum ansprechen zu dürfen. Die genauere Analyse hat jedoch ergeben, daß sie ein Gemisch darstellt.[2]) *Maquenne*[3]) hat zwei Bestandteile der Stärke scharf unterschieden.

[1]) Vgl. Vorlesung IV.

[2]) Man wird bei genauerer Kenntnis der Bestandteile der Stärke diesen Namen nur noch als morphologischen Begriff anwenden und die chemischen Individuen als solche anführen.

[3]) Vgl. *L. Maquenne:* Annales de Chim. et de Physique (8). 2. Mai 1904. Bull. de la soc. chim. de Paris. 3e série. Nr. 18—19. 1 (1906); Ann. de Chim. et de Phy-

nämlich die Amylose und das Amylopektin. Das letztere enthält Phosphorsäure gebunden.[1]) Die Amylose löst sich in Alkalien, liefert keinen Kleister und bedingt die indigoblaue Färbung des Stärkekornes, wenn man dieses mit einer Lösung von Jod in Jodkali in Gegenwart von Jodwasserstoff zusammenbringt.[2]) Diese Farbe ist nur in der Kälte beständig. Beim Erwärmen verschwindet sie, um beim Abkühlen wieder zu erscheinen. Eine Lösung von Amylopektin wird mit Jod violett bis rot gefärbt, es bildet Kleister und ist in Alkali unlöslich. Die Kleisterbildung der Stärke ist somit auf diesen Bestandteil zurückzuführen. Bei der Entstehung des Kleisters aus Stärkekörnern beobachtet man, daß diese in warmem Wasser zunächst unter bedeutender Wasseraufnahme quellen. Sie platzen schließlich. Weder die Stärke noch der Kleister reduzieren Metalloxyde.

Amylose und Amylopektin unterscheiden sich auch dadurch scharf, daß die erstere von einem Ferment, Diastase genannt, erst dann angegriffen wird, wenn sie sich in Lösung befindet, während die Diastase Amylopektin sehr leicht direkt spaltet. Nach *Gruzewska*[3]) entspricht die Amylose dem Innern des Stärkekornes, während das Amylopektin seine Hülle darstellt.

Sehr wichtig ist die Beobachtung, daß die Stärke kein einheitlich zusammengesetztes Gemisch der genannten Körper darstellt. Es enthalten nämlich die verschiedenen Stärkesorten die Anteile Amylose und Amylopektin in verschiedenen Mengen.[4]) Vielleicht steht damit in Zusammenhang, daß die verschiedenen Stärkearten von Diastase aus Milz, Pankreassaft und Speichel verschieden rasch abgebaut werden.[5]) So enthält z. B.:

Haferstärke . . .	71,5%	Amylopektin und	28,5%	Amylose
Kastanienstärke . .	67,0%	„ „	33,0%	„
Bohnenstärke . .	75,5%	„ „	24,5%	„
Reisstärke . . .	68,5%	„ „	31,5%	„
Kartoffelstärke . .	73,0%	„ „	27,0%	„
Weizenstärke . . .	67,5%	„ „	32,5%	„
Roggenstärke . . .	78,5%	„ „	21,5%	„

Lassen wir auf die Stärke Säuren oder bestimmte Fermente einwirken, dann erfolgt ein Abbau, der über zahlreiche Zwischenstufen führt, bis wir schließlich auf die einfachsten Bausteine stoßen. Diese sind Traubenzuckermoleküle. Die Stärkekomponenten sind somit als Polysaccharide der d-Glukose aufzufassen. Verfolgen wir den Abbau der Stärke genauer, dann beobachten wir, daß zunächst Produkte auftreten, die auch noch viele

sique (8). **9**. 179 (1906). — Vgl. auch *H. van Laer:* Bull. de la Soc. Chim. Belgique. **18**. (1906). — *Eugène Fouard:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **148**. 502 (1909). — *Z. Gruzewska:* Journ. de physiol. et de pathol. génér. **14**. 7 (1912). — Vgl. auch *Ch. Tanret:* C. r. de l'Acad. **159**. 530 (1914); Bull. Soc. Chim. de France. [4]. **17**. 83 (1915).

[1]) Vgl. *A. W. Thomas:* Biochem. Bull. **3**. 402 (1914). — *Max Samec:* Internat. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biol. **1**. 173 (1914). — Kolloid-chem. Beihefte. **6**. 23 (1914). — *John C. Northrop* und *J. M. Nelson:* Journ. Americ. Chem. **38**. 472 (1916).

[2]) Vgl. *H. von Euler* und *Karl Myrbäck:* Arkiv för Kemi, Mineral., Geol. **8**. 1 (1921). — *A. Lottermoser:* Zeitschr. f. Elektrochemie. **27**. 496 (1921).

[3]) *Z. Gruzewska:* J. de physiol. et de pathol. gén. **14**. 7 (1912).

[4]) *Charles Tanret:* C. r. de l'Acad. **158**. 1353 (1914).

[5]) Vgl. *Marius Pauletig:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **100**. 74 (1917).

Glukosemoleküle gebunden enthalten, jedoch ganz andere Eigenschaften als die Stärkeanteile zeigen. Sie lösen sich z. B. leicht in Wasser auf. Bald kann man auch reduzierende Produkte beobachten. Die Jodreaktion fällt auch anders aus als mit Stärke selbst. Zunächst beobachtet man andere Farben: violette, braune, rötliche bis burgunderrote Farbentöne usw. Schließlich bleibt bei weiterem Abbau jede Färbung aus.

Ein genaues Bild des Verlaufs des Abbaus der Bestandteile der Stärke wird sich erst geben lassen, wenn deren Struktur aufgeklärt ist. Soviel ist sicher, daß die Zerlegung der großen Moleküle in kleinere über mancherlei Zwischenstufen erfolgt, bis schließlich der Abbau bis zum Baustein Glukose durchgeführt ist.

Man hat versucht, die den Stärkeanteilen noch nahestehenden Abbaustufen zu charakterisieren. Vor allem wählte man hierzu die Färbung mit Jod. Man hat auch bestimmte Verbindungen unterschieden und sie durch Namen ausgezeichnet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß für den Forscher all die gemachten Beobachtungen sehr wertvoll sind, für uns sind die einzelnen Namen einstweilen noch entbehrlich, weil mit wenigen Ausnahmen mit keinem ein erwiesen einheitliches Individuum verknüpft ist.[1]) Wir ziehen es deshalb vor, das ganze große Gemisch der auf die Stärkekomponenten folgenden Abbaustufen mit einem einzigen Namen, nämlich Dextrine, zu bezeichnen. Dieser Name umfaßt somit, das sei ganz besonders betont, kein chemisches Individuum, sondern ein großes Gemisch aller möglichen Zwischenstufen im Abbau der Stärkeanteile bis zur Glukose herab. Der Begriff Dextrine ist somit ein mehr biologischer als chemischer.

Wir wollen uns nun der Frage zuwenden, ob es nicht geglückt ist, unter all diesen Abbaustufen die eine oder andere zu isolieren und als chemisches Individuum zu charakterisieren. Trotz aller aufgewandten Mühe konnte bis vor kurzem nur ein Disaccharid, nämlich die Maltose, als wohlcharakterisierte Abbaustufe nachgewiesen werden. Sie zerfällt unter der Einwirkung eines besonderen Fermentes in zwei Moleküle l-Glukose. Es scheint aber, daß neuere Versuche erfolgreicher sind und bald weitere gut charakterisierte, einfachere Polysaccharide zur Kenntnis bringen werden.[2]) Es sind nämlich kristallisierte Dextrine isoliert worden, und zwar eine α-Hexaamylose, $(C_6H_{10}O_5)_6$[3]), und eine α-Tetraamylose $(C_6H_{10}O_5)_4$. Ferner ist eine β-Hexaamylose gewonnen worden[4]) In diesen Polyamylosen sind Di- bzw. Triamylosekomplexe vereinigt. Die Diamylose ist als eine Anhydromaltose erkannt worden.

Sobald die Struktur und Konfiguration einzelner Bruchstücke des Ausgangsproduktes bekannt sein werden, wird man sich eine klarere Vorstellung von den einzelnen Vorgängen beim Abbau eines Polysaccharidmoleküls machen können. Wie S. 54 ausgeführt, folgen sich Loslösung von

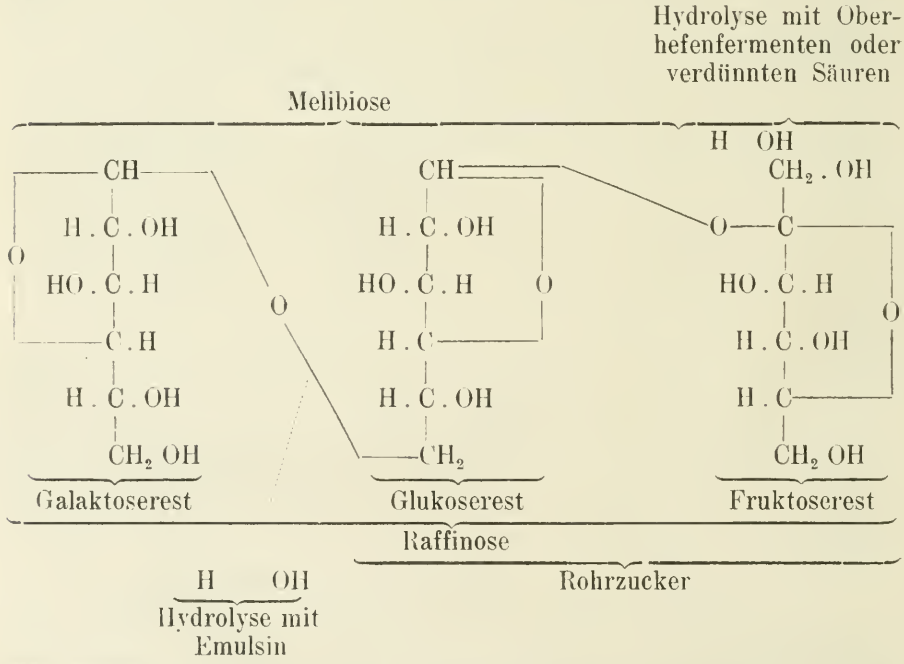
[1]) Vgl. *J. C. Blake:* Journ. of Americ. Chem. Soc. **40**. 623 (1918).

[2]) *F. Schardinger:* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel. **6**. 874 (1903). — Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. **22**. 98 (1908). — *H. Pringsheim* und *A. Langhans:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 2533 (1912). — *H. Pringsheim* und *Franz Eissler:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2565 (1914).

[3]) *W. Biltz* und *W. Truthe:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **46**. 1377 1913). — Vgl. auch *Wilhelm Biltz:* Ebenda. **46**. 1532 (1913).

[4]) Vgl. hierzu *Hans Pringsheim* und *Walter Persch;* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **55**. 1425 (1922). — *Hans Pringsheim* und *Diamandi Dernikos:* Ebenda. **55**. 1433 (1922). — *Hans Pringsheim* und *Kurt Goldstein:* Ebenda. **55**. 1446 (1922).

Anhydridkomplexen und Aufsprengung von Anhydridbindungen. Es werden offenbar Komplexe mit kleinerem Molekulargewicht, als es dem Ausgangsprodukt zukommt, frei, die in manchen und vielleicht den wesentlichsten Zügen noch dessen Charakter besitzen. Mit der Aufsprengung der Anhydridbindungen zu den Bausteinen selbst werden Aldehyd- und Ketogruppen frei und damit treten Eigenschaften auf, die dem ursprünglichen Polysaccharid nicht eigen sind. Die Aufspaltung der Anhydridringe erfolgt sicherlich nicht erst in dem Augenblicke, in dem der Baustein Glukose frei wird, vielmehr ohne Zweifel schon innerhalb zusammengesetzter Verbindungen. Vielleicht darf man der Art des weiteren Abbaues solcher Komplexe die Erfahrungen über den stufenweisen Abbau von ihrer Struktur nach einigermaßen bekannter einfacherer Polysaccharide zugrunde legen. So hat z. B. das Studium des Abbaus von Trisacchariden durch Fermente ergeben, daß diese stets einen Baustein nach dem anderen loslösen. Das gleiche gilt für die Einwirkung von Chemikalien. So spaltet z. B. Säure bei geringer Erwärmung aus Raffinose zunächst d-Fruktose ab. Es bleibt ein aus Glukose und Galaktose bestehendes Disaccharid übrig, die Melibiose. Bei weiterer Erwärmung wird diese dann in d-Galaktose und d-Glukose zerlegt.[1]) Durch Fermente läßt sich der Abbau der Raffinose in zwei Richtungen vollziehen. Fermente aus Oberhefezellen zerlegen dieses Trisaccharid so, daß Melibiose und Fruktose entstehen. Die Fermentgruppe Emulsin bildet Rohrzucker und Galaktose[2]):



[1]) *Scheibler:* Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch. **18**. 1799 (1885). — *B. Tollens* und *Gans:* Ebenda. **21**. 2150 (1888). — *Scheibler* und *Mittelmeier:* Ebenda. **22**. 1678. (1899); **26**. 2930 (1893).

[2]) *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **3**. 519, 535 (1907). Vgl. auch Zeitschrift de Vereines der Deutschen Zuckerindustrie. **67**. 463 (1917).

Das Studium des stufenweisen Abbaus solcher Polysaccharide gibt uns eine weitere Möglichkeit zusammengesetzte Zuckerarten zu charakterisieren. Da das Ausgangsmaterial und die sich bildenden Spaltstücke ein verschiedenes optisches Verhalten zeigen, läßt sich die Art des Abbaus durch Verfolgung des Drehungsvermögens genau feststellen, vorausgesetzt, daß das optische Verhalten der in Betracht kommenden Abbaustufen bekannt und die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Komponenten auf das optische Verhalten festgestellt ist.

Das andere Polysaccharid der Pflanzenwelt, das uns hier interessiert, die Zellulose, hat im allgemeinen für die Pflanze eine andere Bedeutung als die Stärke. Sie hat im großen und ganzen mechanische Funktionen zu erfüllen. Sie ist die Stütz- und Abgrenzungssubstanz der Pflanzenwelt. Die Zellulose findet sich in der Tierwelt nur ganz vereinzelt. Eine Zelluloseart ist z. B. bei Tunikaten nachgewiesen worden.[1]) Sie hat den Namen Tunicin erhalten. Daß es sich bei der aus dem Mantel von Phallusia mammillaris gewonnenen Substanz um ein Polysaccharid handelt, das der Zellulose sehr nahe steht und sogar wahrscheinlich mit ihr identisch ist, beweist der Umstand, daß es geglückt ist, aus Tunicin Zellobiose[2]), ein charakteristisches Abbauprodukt der Zellulose, zu gewinnen.

Die Zellulose ist in erster Linie durch ihre außerordentliche Widerstandsfähigkeit gegen alle möglichen Einwirkungen ausgezeichnet. Sie ist nicht nur sehr resistent gegen Chemikalien, sie wird auch von Fermenten nur schwer angegriffen. Gewisse Lebewesen vermögen sie abzubauen. Vor allem sind es Mikroorganismen, denen diese Fähigkeit zukommt.

Die Zellulose ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln, in verdünnten Säuren und Alkalien ganz unlöslich. Sie löst sich nur in Kupferoxydammoniak (*Schweizer*sches Reagens[3]). Bringt man Zellulose, z. B. Filtrierpapier, in heiße, konzentrierte Schwefelsäure, dann erhält man Abscheidung von Kohlenstoff. Läßt man sie bei gewöhnlicher Temperatur mit konzentrierter Schwefelsäure stehen, dann bilden sich zunächst Schwefelsäureester. Läßt man auf Zellulose Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure bei 105–110° einwirken, dann gelangt man zur Oktaacetylzellobiose.[4]) Es sei auch noch kurz auf die Zellulosenitrate hingewiesen, die wegen ihrer besonderen Eigenschaften mannigfaltige Anwendungen, z. B. als Sprengmittel, gefunden haben. Die Zellulose färbt sich mit Jod und Schwefelsäure blau. Es sind noch sehr viele Farbreaktionen beschrieben worden. Sehr schön ist die Violettfärbung mit Chlorzinkjodid.

Wird die Zellulose durch Kochen mit verdünnten Säuren hydrolysiert, dann liefert sie schließlich Traubenzucker.[5]) Die einzelnen Zwischenprodukte sind auch hier nicht bekannt. Nur das Disaccharid Zellobiose ist näher

---

[1]) *Berthelot:* Annales de Chim. et de Phys. **56**. 149 (1859). — *E. Winterstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 46 (1893).

[2]) *E. Abderhalden* und *G. Zemplén:* Zeitschr. f. physiologische Chemie. **72**. 58 (1911).

[3]) *E. Schweizer:* Journ. f. prakt. Chemie. **76**. 109. 344 (1857).

[4]) *Zd. H. Skraup* und *J. König:* Monatshefte f. Chemie. **22**. 1031 (1901).

[5]) Nach *M. Cunningham* (J. Chem. Soc. **113**. 173 [1918]. — *Charles F. Gross* und *E. J. Beran:* (Ebenda. **113**. 182 [1918]) gibt es Zelluloseарten, bei deren Abbau nicht Glukose entsteht.

charakterisiert worden. Sie liefert zwei Moleküle Traubenzucker. Die Konstitution der Zellulose ist ebenso wie die der bereits besprochenen Polysaccharide noch in wesentlichen Punkten strittig.[1])

Eine für die Pflanzenwelt bedeutungsvolle Kombination von Zellulose mit Lignin — Holzsubstanz — liegt im Holze vor.

Im tierischen Organismus ist bis jetzt nur ein Polysaccharid dieser Reihe aufgefunden worden, das ausschließlich aus Traubenzucker besteht. Es ist dies das Glykogen. Diesem kommt biologisch die gleiche Bedeutung zu, wie z. B. der Stärke, dem Reservekohlehydrat der Pflanze. Der tierische Organismus speichert überschüssige Kohlehydrate in Form von Glykogen in den verschiedensten Organen auf. Dieses Polysaccharid wurde fast zur gleichen Zeit von *Claude Bernard*[2]) und *V. Hensen*[3]) entdeckt.

Claude Bernard beobachtete schon im Jahre 1848 den hohen Gehalt der Leber an Traubenzucker[4]) und fand, daß sie erst nach langem Hungern sehr zuckerarm wird. Wenige Jahre später glückte ihm auch der Nachweis, daß die Glukose in der Leber nicht unmittelbar als solche vorhanden ist, sondern erst allmählich aus einer Vorstufe entsteht. Er stellte fest, daß die einem eben getöteten Hunde entnommene Leber nach der Ausspülung des Blutes und längerer Durchleitung (40 Minuten) von Wasser keinen Zucker an die Spülflüssigkeit mehr abgab. Auch konnte durch Auskochen eines Leberstückchens kein Zucker erhalten werden. Wohl aber ließ sich solcher in reichlicher Menge nachweisen, wenn die frische Leber z. B. 24 Stunden gelegen hatte. Dies brachte *Claude Bernard* auf den Gedanken, daß in der Leber eine Substanz vorhanden sei, die in Wasser sich schwer löst und unter der Mitwirkung der Lebersubstanz Zucker liefert. Das Lebergewebe muß „lebend" sein, wie der folgende Versuch zeigt. Wird nach dem vollständigen Auswaschen der Leber die eine Hälfte gekocht, so zeigt es sich, daß dieses Leberstück keinen Zucker mehr bildet, wohl aber der andere nicht gekochte Teil. *Claude Bernard* hat aber nicht nur die Entstehung des Zuckers aus einer offenbar kompliziert gebauten Vorstufe verfolgt, sondern es ist ihm auch gelungen, diese darzustellen.[5]) Die von ihm angewandte Methode zur Darstellung des Glykogens ist in ihren Grundzügen auch heute noch dieselbe. Sie beruht auf der Beobachtung, daß Alkohol

---

[1]) Vgl. hierzu besonders *Kurt Hess* und *W. Wittelsbach:* Zeitschr. f. Elektrochemie. **26**. 232 (1920). — *K. Hess* und *Ernst Messmer:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **54**. 834 (1921). — *Kurt Hess:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **54**. 2868 (1921). — *Kurt Hess:* Zeitschr. f. angewandte Chemie. **34**. 49 (1921). — *P. Karrer* und *C. Nägeli:* Helv. chem. acta. **4**. 169 (1921). — *P. Karrer* und *Fr. Widmer:* Ebenda. **4**. 174 (1921). — *J. C. Irvine* und *Ch. W. Soutar:* J. Chem. Soc. London. **117**. 1489 (1920). — *Karl Freudenberg:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **54**. 767 (1921). — *R. O. Herzog* und *W. Jancke:* Zeitschr. f. Physik. **3**. 196 (1920).

[2]) *Claude Bernard:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **41**. 461 (1855); **44**. 1325 (1857); **48**. 77, 673, 884 (1859).

[3]) *V. Hensen:* Virchows Archiv. **11**. 395 (1857).

[4]) Vgl. *Claude Bernard* und *Barreswil:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **27**. 514 (1848). — Eine ausgedehnte Studie über das Glykogen verdanken wir *E. F. W. Pflüger:* Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Bonn. Martin Hager. 1905. — Eine vollständige Zusammenstellung der Arbeiten von *Claude Bernard* findet sich in: L'oeuvre de Claude Bernard. Paris. J. B. Baillière et Fils.

[5]) *Claude Bernard:* Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Système nerveux. **1**. 467 (1857). — Vgl. auch Gazette médicale. **28**. III (1857).

aus einer alkalischen Lösung der Organe das Glykogen fällt. Durch Wiederholung der Auflösung in Kalilauge und Fällung mit Alkohol kann das Rohglykogen gereinigt werden. *August Kekulé*[1]) hat das Glykogen nach der oben angegebenen Methode zuerst stickstoff- und aschefrei dargestellt.

Das Glykogen stellt ein feines, weißes, amorphes Pulver dar. Es ist geruch- und geschmacklos. Über sein Molekulargewicht liegen sehr widersprechende Angaben vor. Die einen Autoren schreiben ihm ein sehr hohes zu, andere halten eine einfachere Zusammensetzung für wahrscheinlicher. Letztere dürften nach neueren Forschungen recht behalten.[2]) Das Glykogen quillt in kaltem Wasser und löst sich nur scheinbar auf. Die Lösung zeigt hierbei deutliche Opaleszenz. Daß eine wirkliche Lösung nicht eingetreten ist, beweist der Umstand, daß das Glykogen nicht durch tierische Membranen diffundiert. Außerdem hat *Gatin-Gruzewska*[3]) gezeigt, daß in Wasser gelöstes Glykogen gegenüber dem elektrischen Strome sich ganz wie ein Kolloid verhält. Es wandert, und zwar zur Anode.[4]) Das Glykogen dreht nach rechts. Seine Lösung färbt sich mit Jod je nach der Konzentration gelbbraun, rotbraun bis tiefrot. Kupferoxydhydrat wird von Glykogen in alkalischer Lösung in Lösung gehalten, jedoch nicht reduziert.[5])

Ganz entsprechend, wie die übrigen Polysaccharide, zerfällt auch Glykogen beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in seine einfachsten Bausteine, und zwar entsteht ausschließlich Traubenzucker. Glykogen wird auch durch diastasische Fermente abgebaut. Von Abbauprodukten sind Dextrine und Maltose mit Sicherheit nachgewiesen. Im übrigen liegen die Verhältnisse genau so, wie bei der Stärke, indem wir vorläufig auch hier bei den höher molekularen Verbindungen (Dextrinen) keine Gewähr für deren Einheitlichkeit haben, ebensowenig, wie wir wissen, ob das Glykogen selbst ein einheitliches chemisches Individuum darstellt. Interessant ist, daß beim stufenweisen Abbau des Glykogens entsprechende Produkte isoliert werden konnten, wie bei der Zerlegung der Stärke, indem auch hier Hexa- und Tetraamylose zur Beobachtung kamen.[6]) Unentschieden ist noch die Frage, ob das in den Geweben abgelagerte Glykogen im freien Zustande vorhanden ist, oder ob es nicht vielmehr wenigstens zum Teil gebunden vorkommt.

Das Glykogen ist im gesamten Tierreich sehr verbreitet und findet sich in den verschiedenartigsten Geweben.[7]) Eine Hauptablagerungsstätte ist die Leber. In dieser ist es in der Zellsubstanz eingelagert. Der Kern

---

[1]) *August Kekulé:* Pharmaz. Zentralbl. 300 (1858).

[2]) *Z. Gatin-Gruzewska: Pflügers* Archiv. **103**. 282 (1904). — *E. v. Knaffl-Lenz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 293 (1905).

[3]) *Z. Gatin-Gruzewska: Pflügers* Archiv. **103**. 287 (1904). — *Fil. Bottazzi* und *G. d'Errico: Pflügers* Archiv. **115**. 359 (1906). — *Leonhard Wacker:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **71**. 143 (1911).

[4]) Vgl. hierzu auch *F. Botazzi:* Atti R. Acc. dei Lincei Roma. [5.] **18**. II. 87 (1909).

[5]) Bezüglich der außerordentlich wichtigen quantitativen Bestimmung des Glykogens vgl. *Pflüger:* l. c. (Zitat 4, S. 62), 61 u. 67 u. ff.

[6]) *Hans Pringsheim* und *Stephanie Lichtenstein:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **49**. 364 (1916).

[7]) Vgl. bezüglich des mikrochemischen Nachweises des Glykogens *Dietrich Barfurth:* Archiv für mikroskopische Anatomie. **25**. 259 (1885) und *Edgar Gierke:* Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Habilit.-Schrift. G. Fischer. Jena 1905.

bleibt stets frei von Glykogen. Der Glykogengehalt der Leber ist abhängig vom Ernährungszustand des Tieres. Die Leber enthält dieses Polysaccharid bereits in frühen Entwicklungsstadien[1]), wenn auch in geringen Mengen. Es ist auch in den der Leber der Wirbeltiere nach Funktion und Bau entsprechenden Organen vieler Wirbellosen aufgefunden worden, so bei Krebsen, Mollusken usw.

Eingehende Studien sind namentlich über die Verteilung des Glykogens in der Leber von Gastropoden gemacht worden. Es zeigte sich, daß der Glykogengehalt dieses Organs ganz von denselben Bedingungen adhängig ist, wie bei den Wirbeltieren. Bei Limax und Helix[2]) konnte durch Hunger nach 20—21 Tagen das gesamte Glykogen zum Verschwinden gebracht werden. Nach der Fütterung trat im Verlauf von 9—10 Stunden wieder Glykogen auf. Es wird zunächst in der Bindesubstanz abgelagert und dann erst in dem Epithel der Leber. Beim Hungern verschwindet letzteres zuerst. Bei den Gastropoden ist die Leber der Hauptstapelplatz des Glykogens. Alle übrigen Organe kommen als Ablagerungsstätten kaum in Betracht.

Auch bei anderen niederen Organismen außer den Mollusken und Gastropoden ist Glykogen recht verbreitet. So wies schon *Claude Bernard* Glykogen in Fliegenlarven, den Raupen mancher Insekten, in Regenwürmern, Bandwürmern usw. nach. Andere Autoren fanden es bei Echinodermen, Holothurien, Polypen, Schwämmen usw.

Auch bei Protozoën (Vorticellen, Opalinen, Chilodon, Amöben, Rhizopoden), ferner bei Pilzen[3]) ist Glykogen nachgewiesen worden. Eingehend untersucht ist von *Clautrian*[4]) und *Arthur Harden* und *William John Young*[5]) der Gehalt der Hefezellen an Glykogen.

Der Nachweis des Glykogens ist nicht in allen Fällen einwandfrei geführt und vor allem ist noch ganz unentschieden, ob nicht trotz großer Ähnlichkeit zum Teil von Glykogen ganz verschiedene Substanzen vorlagen. Jedenfalls gehören alle diese Stoffe nach ihrer biologischen Bedeutung zur Gruppe der Reservekohlehydrate.[6])

Bei den Wirbeltieren kommt auch den Muskeln eine bedeutende Rolle als Glykogenspeicher zu. Die Verteilung des Glykogens in den einzelnen Muskeln und den verschiedenen Organen[7]) ist eine sehr verschiedene.[8])

Glykogen findet sich nicht nur in den quergestreiften, sondern auch in den glatten Muskeln und ist auch in den Muskelfibrillen ent-

---

[1]) *E. Pflüger: Pflüger*s Archiv. **95**. 19 (1901). — Ebenda. **102**. 305 (1904).

[2]) Vgl. z. B. *H. Erhard:* Verhandl. der Deutschen Zool. Gesellsch. 22. Jahresver. sammlung in Halle 1912. — *H. Erhard* und *F. Zieglwallner;* Zeitschr. f. Biol. **58**. 541 (1912).

[3]) *Errera:* Das Epiplasma der Ascomyceten und das Glykogen der Pflanzen, Brüssel 1882 und Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **101**. 253 (1885).

[4]) *Clautrian:* Mém. couronn. Acad. Roy. Belg. 53 (1895).

[5]) *Arthur Harden* und *William John Young:* Transactions of the Chemical Society. **81** (1902).

[6]) Bezüglich des Vorkommens von Glykogen unter pathologischen Verhältnissen, namentlich in Neubildungen vgl. *O. Lubarsch:* Glykogendegeneration in *O. Lubarsch* und *R. Ostertag:* Ergebnisse. 1. Jahrg. 2. 166 (1895).

[7]) *Bernhard Schöndorff: Pflüger*s Archiv. **90**. 191 (1903).

[8]) *August Cramer:* Zeitschr. f. Biologie. **24**. 78 (1888).

halten. Der Gehalt der Muskeln an Glykogen ist abhängig vom allgemeinen Ernährungszustand. Wir werden bald sehen, daß dem Glykogen der Muskeln eine ganz besondere Bedeutung zukommt, und daß es in Beziehung zu ihrer Arbeitsleistung steht. Auch dem Muskelapparate der Wirbellosen fehlt das Glykogen nicht und hat hier dieselbe Bedeutung, wie bei den Wirbeltieren.

Glykogen ist ferner in der Pankreasdrüse, in den kleineren Drüsen des Verdauungsapparates, den Lungen, den Nieren, den Geschlechtsdrüsen, im Nervensystem [1]), den Epithelien, der Bindesubstanz, im Knorpel [2]), den Blut- [3]) und Lymphgefäßen nachgewiesen worden.

Außer den bis jetzt aufgeführten Kohlehydraten sind verschiedene zu den Polysacchariden gehörende Verbindungen beschrieben worden, die teils im Blute, in der Milch und namentlich im Harn beobachtet worden sind. Sie führen zum Teil, wie wir schon S. 56 erwähnt haben, den Namen tierisches Gummi [4]), zum Teil werden sie als dextrinartige Substanzen [5]) usw. bezeichnet. Letztere sind namentlich im Harn von Diabeteskranken in größerer Menge aufgefunden worden. Es sollen jedoch auch in jedem normalen Harn solche Produkte vorhanden sein, wenigstens werden die beim Kochen von Harn mit Mineralsäuren sich bildenden Huminsubstanzen, allerdings ohne sichere Grundlagen, als Beweis für die Anwesenheit von Kohlehydraten aufgefaßt. [6]) Sicheres wissen wir, wie schon betont, einstweilen über diese Produkte nicht und ebenso unbekannt ist vorläufig ihre biologische Bedeutung. Am nächsten liegend ist namentlich bei den im Harn auftretenden komplizierter gebauten Kohlehydraten der Gedanke, daß wir es mit Produkten zu tun haben, die dem vollständigen Abbau in den Geweben entgangen sind.

Im Anschluß an die besprochenen Polysaccharide sei noch auf diejenigen Verbindungen hingewiesen, an deren Aufbau stickstoffhaltige Kohlehydrate beteiligt sind.

Ein Dipentosamin, d. h. eine Biose eines Pentosamins — eine Verbindung, die entsprechend aufzufassen ist, wie das Glukosamin —, ist z. B. aus Pferdeleber isoliert worden. [7]) In diesem Zusammenhange sei auch auf die S. 42 ff., 173 erwähnten stickstoffhaltigen, den Kohlehydraten nahestehenden Verbindungen hingewiesen. Über ihre biologische Bedeutung wissen wir zur Zeit leider so gut wie garnichts.

---

[1]) *H. Erhard:* Biolog. Zentralbl. **31**. 472 (1911) und Archiv f. Zellforschung. 8. 442 (1912).

[2]) *Pietro Guizzetto:* Zentralbl. f. Pathol. **21**. Juni (1910).

[3]) Eine viel umstrittene Frage ist, ob das Blutplasma selbst Glykogen enthält oder aber, ob der Gehalt des Blutes an Glykogen nur auf denjenigen der weißen Blutkörperchen zurückzuführen ist. Es scheint, daß ab und zu Glykogen im Plasma sich vorfindet, gewöhnlich dürfte jedoch sein Vorkommen auf die Leukozyten beschränkt sein.

[4]) *H. A. Landwehr:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. Nr. 21. 369 (1885). — Vgl. auch *K. Baisch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 193 (1894) und **19**. 339 (1895). — Ebenda. **20**. 249 (1895).

[5]) Vgl. z. B. *K. v. Alfthan:* Helsingfors. Osakeyhtiö Weilin und Göös Aktiebolag (1904).

[6]) Vgl. die Beobachtung von *Emil Abderhalden* und *Fritz Pregl:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 19 (1905).

[7]) *Th. R. Offner: Hofmeisters* Beiträge. 8. 399 (1906).

Wir haben bis jetzt ausschließlich Verbindungen betrachtet, an deren Aufbau nur Kohlehydrate teilnehmen. Wir würden ein sehr unvollständiges Bild der Bedeutung dieser Körperklasse entwerfen, wenn wir nicht noch hervorheben würden, daß die Saccharide in mannigfaltiger Art am Aufbau aller möglichen Substanzen sich beteiligen, die auch aus anderen Bausteinen als aus Kohlehydraten bestehen. Man hat alle derartigen Verbindungen Glukoside genannt. Man kann diesen Begriff auch auf die Polysaccharide ausdehnen und diese dann als solche Glukoside auffassen, die nur Kohlehydrate enthalten. Es ist jedoch zweckmäßiger, den Namen Glukoside ganz auf jene Verbindungen zu übertragen, die neben Kohlehydraten auch andere Arten von Bausteinen besitzen.

Die Zahl der Glukoside ist eine ganz gewaltige.[1]) Sie sind vor allen Dingen im Pflanzenreich weit verbreitet. Man kann die große Klasse der Glukoside einmal ganz allgemein nach ihrer empirischen Zusammensetzung einteilen und die Anwesenheit oder das Fehlen von Stickstoff als Abgrenzung benutzen. Man kann ferner die Art der vorhandenen Kohlehydrate der Einteilung zugrunde legen und z. B. stickstoffhaltige Glukoside, die bei der Hydrolyse Glukose liefern, für sich betrachten. Alle diese Einteilungsformen haben deshalb etwas Gezwungenes an sich, weil in den meisten Fällen nicht die Zuckerkomponenten, sondern die anderen Bausteine der Glukoside unser besonderes Interesse fesseln und durch die erwähnte Gruppierung Verbindungen getrennt werden, die wegen sonst gleichen oder nahe verwandten, nicht zuckerartigen Bausteinen zusammengehören und auch nach ihren biologischen Eigenschaften enge Beziehungen zueinander haben.

Emil Fischer[2]) hat die Glukoside auf Grund der Beobachtung, daß die verschiedenartigen Vertreter dieser Körperklasse sich gegenüber Fermenten ganz charakteristisch verhalten, in zwei große Klassen eingeteilt.[3]) Es gibt Glukoside, die von Bierhefe und den aus dieser darstellbaren, fermenthaltigen Auszügen gespalten werden. Diese Glukoside hat *Emil Fischer* α-Glukoside genannt. Andere Glukoside widerstehen den Fermenten der Bierhefe vollständig, sie lassen sich aber durch Fermente, Emulsin genannt, die in süßen und bitteren Mandeln enthalten sind, zerlegen. Die Glukoside, die dieser Reihe angehören, sind als β-Glukoside bezeichnet worden.[4]) Die Glukoside, die in der Pflanzenwelt vorkommen, gehören fast ausnahmslos der letzteren Reihe an. *Bourquelot*[5]) hat auf Grund dieser Beobachtungen eine biochemische Methode zum Nachweis bestimmter Glukoside im Pflanzenreich ausgearbeitet.

Die beiden genannten Reihen von Glukosiden werden durch die folgenden einfachsten Glukoside vertreten:

---

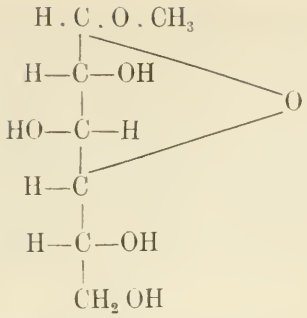
[1]) Vgl. u. a. *J. J. C. van Rijn:* Die Glukoside. Gebr. Bornträger. Berlin 1900.

[2]) *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 2965 (1865); **28**. 1145 (1895); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 60 (1898).

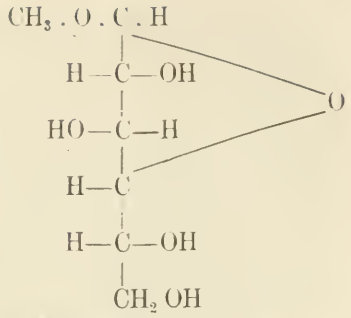
[3]) Außerdem hat *Emil Fischer* [Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 1980 (1914)] ein γ-Methylglukosid aufgefunden. — Vgl. auch *J. C. Irvine, Abr. W. Fyfe, Th. Percival:* Journ. Chem. Soc. **107**. 524 (1915).

[4]) Ganz eindeutig ist übrigens die erwähnte Trennung mittels Hefe und Emulsin nicht, wie wir in Band II, Vorlesung XVIII noch erfahren werden.

[5]) *Em. Bourquelot:* Arch. de Pharmacie. **245**. 172 (1907). — Vgl. weitere Literatur im Kapitel: Synthesen durch Fermente.

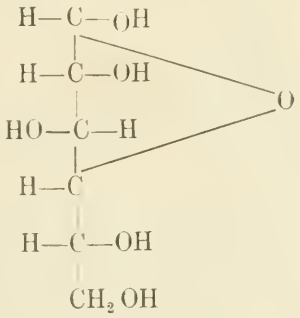


α-Methyl-d-glukosid.

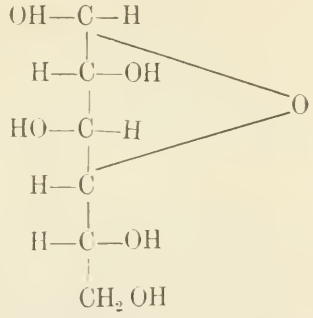


β-Methyl-d-glukosid.

Diese Glukoside, die durch Erhitzen von Glukose mit methylalkoholischer Salzsäure gewonnen werden[1]), liefern bei der Spaltung nicht die gleiche Glukose.[2]) Wird α-Methylglukosid hydrolysiert, dann erhält man eine Glukose, die sehr stark dreht. Man hat sie als α-Glukose bezeichnet.[3]) Aus dem β-Glukosid erhält man eine weniger stark drehende, β-Glukose genannte Form. Die beiden Glukosearten sind durch die folgenden, die nahen Beziehungen zu den α- und β-Glukosiden ohne weiteres zum Ausdruck bringenden, die Butylenoxydbindung enthaltenden Formeln charakterisiert worden[4]):



α-d-Glukose.



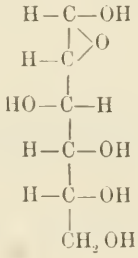
β-d-Glukose.

[1]) *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **26**. 2400 (1893); **28**. 1151 (1895).

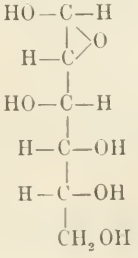
[2]) *Armstrong:* Journ. Chem. Soc. **83**. 1305 (1904).

[3]) Über eine weitere Glukoseform vgl. *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 1980 (1914). — *James Colquhoun Irvine, A. W. Fyfe* und *Th. P. Hogg:* Journ. Chem. Soc. **107**. 524 (1915).

[4]) Außer der α- und β-d-Glukose ist noch eine andere, mit γ bezeichnete Form zur Beobachtung gelangt, für die eine Äthylenoxydbindung im Molekül angenommen wird:

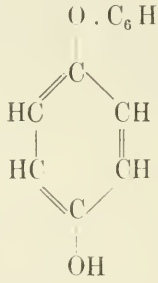


und



An Stelle der Methylgruppe kann man synthetisch alle möglichen Verbindungen mit Glukose verknüpfen und z. B. phenolartige Produkte darstellen. Selbstverständlich kann man auch andere Zuckerarten wählen. Man kann die Art des beteiligten Zuckers im Namen des Glukosids zum Ausdruck bringen, indem man z. B. von Pentosiden, Hexosiden usw. und noch spezieller von Arabinosiden, Xylosiden, Galaktosiden usw. spricht. Der Name Glukosid ist nicht ganz glücklich gewählt, weil er an und für sich auf die Glukose hinweist. Man könnte von dem allgemeinen Namen der Bausteine der Kohlehydratreihe Saccharid ausgehen und von Saccharosiden sprechen, allein dann kommt man wieder mit der Saccharose, dem Rohrzucker, in Konflikt.[1])

Zu den Glukosiden des Pflanzenreiches gehört eine große Reihe von Verbindungen, die ganz besondere Wirkungen auf den tierischen Organismus entfalten. Sie sind zum Teil wichtige Arzneimittel geworden. Es seien einige der bekanntesten Glukoside hier angeführt. In den Blättern von Arctostaphylos uva ursi und auch in anderen Pflanzen ist das Arbutin aufgefunden worden. Es hat die folgende Konstitution:



Bei der Hydrolyse erhält man d-Glukose und Hydrochinon. Neben dem Arbutin kommt meist auch ein methyliertes Arbutin vor.

Von besonderem Interesse ist das Glukosid Phlorhizin. Es findet sich in der Rinde des Apfel-, Birn-, Kirsch- und Pflaumenbaumes. Besonders reich an Phlorhizin ist die Wurzelrinde.[2]) Bei der Spaltung mit Säure liefert dieses Glukosid unter Wasseraufnahme d-Glukose und Phloretin.[3]) Dieses letztere läßt sich weiter in Phlorogluzin und Phloretinsäure = p-Oxyphenyl-propionsäure zerlegen. Unter geeigneten Bedingungen erhält man aus dem Phlorhizin nach *Cremer* und *Seuffert*[4]) unter Abspaltung von Phloretinsäure Phlorogluzinglukosid = Phlorin. Die Synthese dieses

Leider ist die Nomenklatur und Auffassung dieser Formen, in denen die Glukose in Lösung auftritt, wobei sich zwischen den verschiedenen Formen Gleichgewichte ausbilden, noch nicht einheitlich.

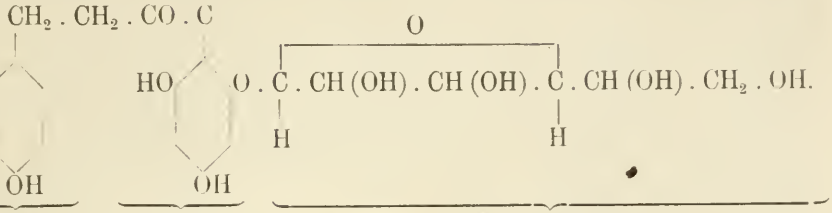
[1]) In vieler Beziehung nicht unzweckmäßig wäre die Bezeichnung der gesamten Kohlehydrate als Karbohydrosen. Die Bezeichnung Karbohydroside würde dann die „Glukoside" umfassen.

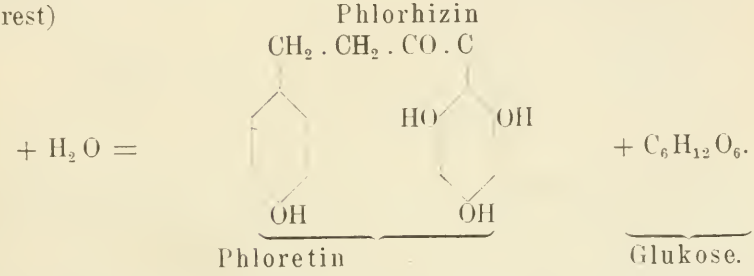
[2]) *de Koninck:* Annalen d. Chemie. **15**. 75. 258 (1835).

[3]) *J. Liebig:* Annalen d. Chemie. **30**. 217 (1839). — *Strecker:* Ebenda. **74**. 184 (1850). — Synthese: *Emil Fischer* und *Osman Nouri:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **50**. 611 (1917).

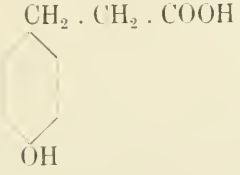
[4]) *Joseph Schüller:* Zeitschr. f. Biol. **56**. 274 (1911). — *M. Cremer:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 32 (1911). — *M. Cremer* und *R. W. Seuffert:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 2565 (1912).

Glukosides ist von *Emil Fischer* und *H. Strauss* [1]) ausgeführt worden. Die folgenden Formeln geben einen Einblick in den Abbau des Phlorhizins:

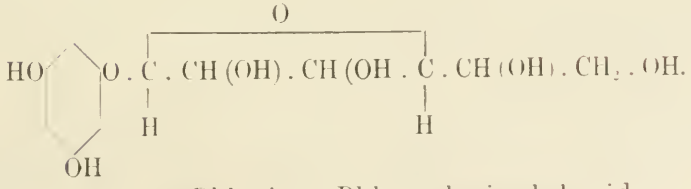




Es kann jedoch die Spaltung auch so verlaufen, daß Phloretinsäure



entsteht und



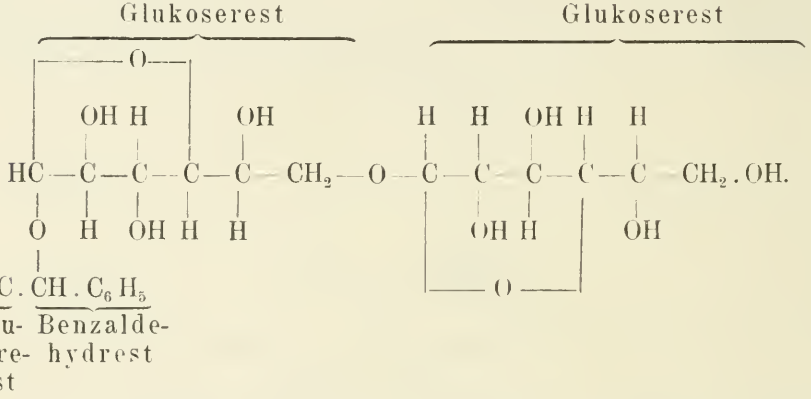
Phlorin = Phlorogluzinglukosid.

Wir kommen auf diese Verbindungen noch zurück. Sie haben eine große Bedeutung erlangt, weil das Phlorhizin, Tieren eingespritzt, zur Zuckerausscheidung im Harn führt. Die angeführten Formeln geben uns einen guten Einblick in den Auf- und Abbau komplizierter gebauter Glukoside.

[1]) *E. Fischer* u. *H. Strauss:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 2467 (1912).

In Gaultheria procumbens ist ein Glukosid, Gaultherin genannt, aufgefunden worden, das bei der Hydrolyse Glukose und Salizylsäuremethylester liefert. Unbekannt in ihrer Konstitution sind die Glukside Adonin und Adonitin. Beide finden sich in der Pflanze Adonis. Sie wirken beide auf das Herz. Ein stark wirkendes Herzgift ist auch das Cheiranthin, das in den Blättern und Samen des Goldlacks sich findet. Von hervorragender Bedeutung sind die verschiedenen Digitalisglukoside[1]) aus Digitalis. Sie wirken alle mehr oder weniger ausgesprochen auf das Herz. Auch Strophantin aus den Samen von Strophantus Combé ist ein ausgesprochenes Herzmittel. Am Aufbau dieses letzteren Glukosids sind Mannose und Rhamnose beteiligt.

Ein interessantes stickstoffhaltiges Glukosid ist das Amygdalin.[2]) Es hat die folgende Konfiguration[3]):



Bei der Einwirkung von Emulsin zerfällt Amygdalin in Benzaldehyd, Blausäure und zwei Moleküle d-Glukose[4]):

$$C_{20}H_{27}NO_{11} + 2H_2O = 2C_6H_{12}O_6 + C_6H_5 . CHO + HCN.$$

Durch Fermente der Hefe erfolgt die Spaltung in anderer Art. Es entstehen d-Glukose und Mandelnitrilglukosid[5]), d. h. es wird nur ein Glukoserest entfernt.[6]) Man kann das Amygdalin als ein Glukosid eines Disaccharids auffassen. Die Natur des letzteren ist noch nicht ganz aufgeklärt. Maltose, die nach ihrem Verhalten gegenüber Emulsin und Hefefermenten und insbesondere gegenüber der sogenannten Maltase als ein

[1]) Vgl hierzu: *O. Schmiedeberg:* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. **3**. 16 (1874). — *O. Schmiedeberg* und *Koppe:* Ebenda. **3**. 284 (1874). — *Kiliani:* Archiv f. Pharmacie. **230**. 250 (1892); **233**. 319 (1895); **234**. 273 (1896). — Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **31**. 2454 (1898): **34**. 3591 (1901); **40**. 2996 (1907); **49**. 701 (1916); **52**. 200 (1918).

[2]) Entdeckt von *Robiquet* und *Boutron-Chalard:* Ann. de Chim. et de Phys. [2]. **44** 352 (1829).

[3]) *Auld:* Journ Chem. Soc. **93**. 1276 (1908).

[4]) *J. Liebig* und *F. Wöhler:* Ann. de Chim. et de Physique. **64**. 185 (1837). — Vgl. auch ebenda. **22**. 1 (1837).

[5]) Vgl. seine Synthese: *Emil Fischer* und *Max Bergmann:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **50**. 1047 (1917).

[6]) *E. Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 2989 (1894); **28**. 1508 (1895).

α-Glukosid aufzufassen ist, liegt sicher nicht vor. Es handelt sich vielmehr um eine Kombination von α- und β-Glukose. Das aus Amygdalin darstellbare Mandelsäurenitrilglukosid ist als das l-Mandelsäurenitril-β-glukosid erkannt worden.[1]) Interessanter Weise kommt in den Blättern von Sambucus niger ein d-Mandelsäurenitril-β-glukosid, Sambunigrin genannt, vor.[2]) Endlich ist das in frischen Blättern von Prunus laurocerasus aufgefundene Prunolaurasin als Gemisch der beiden erwähnten Glukoside festgestellt worden.[3])

Schließlich sei noch erwähnt, daß das Alizarin, der bekannte Krappfarbstoff, in der Mutterpflanze Rubia tinctoria, auch als Glukosid (Ruberythrinsäure) vorkommt.

Auch der Indigo findet sich im Pflanzenreich nicht als solcher, sondern in Form des Glukosids Indikan. Bei der Hydrolyse erhält man aus diesem Glukose und Indoxyl. Dieses letztere ist farblos. Erst das bei der Oxydation sich bildende Indigotin zeigt die schön blaue Farbe:

$$\underbrace{C_{14}H_{17}NO_6}_{\text{Indikan}} + H_2O = \underbrace{C_6H_{12}O_6}_{\text{Glukose}} + \underbrace{C_8H_7NO}_{\text{Indoxyl}}$$

$$2\,C_8H_7NO + O_2 = \underbrace{C_{16}H_{10}N_2O_2}_{\text{Indigotin.}} + 2\,H_2O.$$

Eine außerordentlich interessante Gruppe von Glukosiden stellen auch die Anthocyane dar.[4]) Sie sind als Farbstoffe der Blüten und Früchte weit verbreitet. So zerfällt das Anthocyan der Kornblume, das Cyanin, bei der Hydrolyse in zwei Moleküle Glukose und ein Molekül Cyanidin (eigentliche Farbstoffkomponente). Das gleiche Diglukosid des Cyanidins findet sich in dem Anthocyan von Rosa gallica. In den Preißelbeeren findet sich der Farbstoff Idäin. Er enthält ein Molekül Cyanidin und ein Molekül Galaktose. Der Farbstoff der Weintraube, das Önin, liefert bei der Spaltung je ein Molekül Glukose und Önidin. Das Anthocyan der Heidelbeere, Myrtillin genannt, besteht aus Glukose und Myrtillidin. Die Stockrose enthält die gleiche Farbstoffkomponente Myrtillidin plus Glukose. Bei der Spaltung des Anthocyans des Rittersporns, Delphinin genannt, entstehen zwei Moleküle Glukose, zwei Moleküle p-Oxybenzoäsäure und ein Molekül Delphinidin. Aus dem letzteren sind durch Spaltung mit Alkali Phloroglucin und Gallussäure gewonnen worden.

Mit den Anthocyanen sind die Flavone, z. B. das Quercetin, das sich in der Eichenrinde, in den Blüten der Kastanie usw. in Form des Glukosids Quercitrin findet, nahe verwandt.

---

[1]) Vgl. *R. J. Caldwell* und *S. L. Courtauld:* J. of chem. Soc. **91**. 666. 671 (1907); *Bourquelot* und *Hérissey:* J. de Pharmacie et de Chimie. (6.) **26**. 5 (1907).

[2]) *Bourquelot* und *Hérissey:* J. de Pharmacie et de Chimie. (6.) **26**. 5 (1907).

[3]) *Hérissey:* J. de Pharmacie et de Chimie. (6.) **23**. 5 (1906).

[4]) Vgl. die Arbeiten von *Richard Willstätter:* Sitzungsbericht der Preußischen Akad. d. Wiss. 402 (1914); *Richard Willstätter* und *Heinrich Mallison:* Ebenda. 769 (1914); *Richard Willstätter* und *László Zechmeister:* Ebenda. 886 (1914); *Richard Willstätter:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2831 (1914). — *Richard Willstätter, Thomas J. Nolan, Heinrich Mallison, Elmer K. Bolton, Walter Mieg, Ernst H. Zollinger, Karl Martin:* Liebigs Annalen. **408**. 1 (1914/15).

Die Farbstoffkomponenten der Anthocyane sind nach den tiefschürfenden Untersuchungen von *Richard Willstätter* als Derivate eines Phenylbenzopyrylium zu betrachten. Diese Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß die Pflanzenwelt zur Herstellung der mannigfaltigen Farbstoffe als Bausteine Kohlehydrate gemeinsam mit anderen Verbindungen verwendet. Nur erwähnt sei noch, daß die Anthocyane mit Säure rote, mit Alkali blaue Farbstoffe bilden. Endlich kommt noch eine neutrale Form — Phenolbetaïn — vor, die violett ist. Viele Verschiedenheiten der unser Auge entzückenden Blütenfarben sind durch das Vorkommen dieser drei Verbindungsformen bedingt.

Interessant ist, daß auch die Gruppe der Tannine zu den Glukosiden gehört, und zwar sind die Alkoholgruppen der Glukose mit Gallussäure esterartig verbunden.[1])

Auch die in der Natur so verbreiteten Saponine sind den Glukosiden zuzurechnen.[2])

Die Aufzählung dieser wenigen Glukoside der Pflanzenwelt mag genügen, um einen Einblik in die Verbreitung dieser Körperklasse in der Pflanzenwelt und ihre Bedeutung zu geben. Wir wollen nur noch hervorheben, daß wir ihre Anwesenheit oft auch am Vorhandensein derjenigen Fermente erkennen können, die imstande sind, bestimmte Glukoside in ihre Bausteine zu zerlegen.

Auch im tierischen Organismus hat man Glukoside aufgefunden oder mit anderen Worten Verbindungen, die bei der Hydrolyse neben anderen Bausteinen Zucker liefern. Zwei solchen Klassen von Verbindungen sind wir bereits begegnet, nämlich den Nukleïnsäuren und Produkten der Gehirnsubstanz, die Galaktose enthalten. Als Baustein vieler Nukleïnsäuren ist die d-Ribose, eine Pentose, festgestellt worden. Außerdem gibt es Nukleinsäuren, an deren Aufbau Hexosen beteiligt sind. Wir kommen auf diese Verbindungen noch zurück.[3])

An dieser Stelle sei auch der von *P. A. Levene*[4]) bei der Darstellung von Nukleïnsäuren aus der Milz beobachteten Säure gedacht, die an und für sich nicht reduziert, wohl aber nach dem Kochen mit Säuren. *Levene* nennt sie Glukothionsäure. Er hält sie für eine Ätherschwefelsäure. Von welcher Art die Kohlehydratkomponente ist, ist bis jetzt nicht festgestellt. *John A. Mandel* und *P. A. Levene*[5]) konnten diese Säure auch

[1]) *Emil Fischer* und *Karl Freudenberg:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **45**. 915 (1912). — Vgl. auch ebenda. **46**. 1116 (1913); **47**. 2485 (1914). — *Emil Fischer* und *R. Strauß:* Ebenda. **45**. 3773 (1912). — *Karl Freudenberg:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **52**. 177 (1919). — *Emil Fischer:* Ebenda. **52**. 809 (1919). — *Emil Fischer* und *M. Bergmann:* Ebenda. **52**. 809 (1919).

[2]) *A. W. van der Haar:* Archiv f. Pharmazie. **250**. 424 (1912); **251**. 217 (1913); Ber. d. D. Chem. Ges. **54**. 3142, 3148 (1921); **55**. 1054 (1922). — *E. Winterstein* und *M. Maxim:* Helv. chim. Acta. **2**. 195 (1919).

[3]) Vgl. über die Synthese von Glukosiden der Purine: *Emil Fischer* und *Burckhardt Helferich:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **47**. 210 (1914). — *Emil Fischer:* Ebenda. **47**. 3193 (1914). — *Emil Fischer* und *K. v. Vodor:* Ebenda. **47**. 1058 (1914).

[4]) *P. A. Levene:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 400 (1903).

[5]) *John A. Mandel* und *P. A. Levene:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 386 (1905); ferner Biochem. Zeitschr. **4**. 78 (1907). — *J. A. Mandel* und *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **13**. 142 (1908). — *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Journ. of experim. Med. **4**. 557 (1908).

aus der Niere, der Leber, dem Pankreas und der Milchdrüse in allerdings recht geringen Mengen gewinnen. Es scheinen übrigens gepaarte Schwefelsäureverbindungen in Verbindung mit Kohlehydraten im Organismus ziemlich verbreitet zu sein. Eine sehr interessante Verbindung ist aus Knorpel und Amyloid dargestellt worden. Man hat sie Chondroitinschwefelsäure[1]) genannt. Sie ergibt bei der Hydrolyse Schwefelsäure, Essigsäure, eine dem Glukosamin isomere Verbindung, Chondrosamin genannt[2]) (vgl. auch S. 43), und Glukuronsäure.[3]) Hier ist auch die aus dem schleimigen Inhalt des Schweinemagens und anderen Proteinen der gleichen Art gewonnene, gepaarte Schwefelsäure des Mucins zu nennen. Sie ist Mucoitinschwefelsäure genannt worden und liefert bei der Spaltung d-Glukosamin. Nach Abspaltung der Schwefelsäure bleibt Mucoitin übrig. Dieses ist ein Disaccharid, bestehend aus Glukuronsäure und d-Glukosamin. Es enthält ferner eine Azetylgruppe.[4]) Über die Bedeutung dieser glukosidartigen Verbindung ist zurzeit nichts bekannt.

Sehr unsicher sind auch unsere Kenntnisse über das von *Drechsel*[5]) beschriebene Jekorin. Es ist zuerst in der Pferdeleber, später auch in der Leber eines Delphins und dann von *Baldi*[6]) in demselben Organ und der Milz anderer Tiere, in den Muskeln und dem Blut des Pferdes und im Menschengehirn aufgefunden worden. Das Jekorin enthält Schwefel und Phosphor und einen Kohlehydratkomplex, der von *Manasse*[7]) als Glukose angegeben wird.[8]) Es ist vorläufig ganz unmöglich, etwas über die Zusammensetzung des Jekorins auszusagen. Höchstwahrscheinlich stellt es überhaupt keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemisch ganz verschiedenartiger Produkte dar. Über seine Bedeutung läßt sich nach dieser Sachlage vorläufig gar nichts aussagen.[9])

Von weittragender Bedeutung ist ohne Zweifel die Beobachtung, daß die Glukose bei der Gärung mit Hefe sich mit Phosphorsäure verbindet

---

[1]) *Carl Th. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **20**. 357 (1895). — Die erste Mitteilung über die Chondroitinschwefelsäure findet sich in: Skand. Archiv f. Physiol. **1**. 210 (1889). — Vgl. ferner: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 311 (1897). — *N. P. Krawkow:* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. **40**. 195 (1898). — *R. Oddi:* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. **33**. 376 (1894). — *O. Schmiedeberg:* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. **28**. 355 (1891); **87**. 47 (1920). — *A. Orgler* und *C. Neuberg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 407 (1903). — Vgl. auch *Agnes Kelly:* Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. **5**. 377 (1904). — *Kura Kondo:* Biochem. Zeitschr. **26**. 116 (1910). — *Josef Hebting:* Biochem. Zeitschrift. **63**. 353 (1914).

[2]) *P. A. Levene* und *F. B. La Forge:* Journ. of. Biol. Chem. **18**. 123 (1914); **20**. 433 (1915). — *P. A. Levene:* Ebenda. **31**. 609 (1917). — Vgl. auch *P. A. Levene:* Journ. of Biol. Chem. **26**. 143. 155 (1916).

[3]) *P. A. Levene* und *F. B. La Forge:* Journ. of Biol. Chem. **15**. 69. 155 (1913).

[4]) *P. A. Levene* und *J. López-Suárez:* Journ. of Biol. Chem. **36**. 105 (1918); **45**. 467 (1921).

[5]) *E. Drechsel:* Berichte der Sächs. Gesellsch. der Wissensch. **1886**. 44 und Zeitschrift f. Biolog. **33**. 85 (1896).

[6]) *Baldi:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1887**. Suppl. 100.

[7]) *Paul Manasse:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **20**. 478 (1895).

[8]) *B. Bing:* Skand. Archiv f. Physiol. **9**. 166 (1900).

[9]) Vgl. auch *J. Meinertz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 376 (1905) und *M. Siegfried* und *H. Mark:* Ebenda. **46**. 492 (1905).

und so ein Glukosid liefert.[1]) Auch Mannose und Fruktose bilden eine Hexosediphosphorsäure, $C_6H_{10}O_4(PO_4H_2)_2$. Diese Beobachtung hat an Interesse noch dadurch bedeutend gewonnen, als vieles dafür spricht, daß auch in unseren Geweben und insbesondere in den Muskelzellen eine offenbar identische Glukosidbildung stattfindet. Wir kommen auf diesen Vorgang noch eingehend zurück.[2])

[1]) *A. Harden* und *W. J. Young:* Biochem. Zeitschr. **32**. 173 (1911). — *W. J. Young:* Proceed. Roy. Soc. **81**. 528 (1909). — *L. v. Lebedeff:* Biochem. Zeitschr. **28**. 213 (1911); **36**. 248 (1912). — *Hans Euler:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **74**. 15 (1911); **76**. 281 (1911). — *H. Euler* und *A. Fodor:* Biochem. Zeitschr. **36**. 401 (1911). — *K. Langheld:* Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **45**. 1125 (1912). — *H. Euler* und *David Johannsson:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**. 205 1912. — *Hans Euler, E. Thorin* und *D. Johannsson:* Ebenda. **79**. 375 (1912). — *C. Neuberg* und *H. Pollak:* Biochem. Zeitschr. **26**. 514 (1910). — *C. Neuberg* und *E. Kretschmer:* Ebenda. **36**. 5 (1911). — *Carl Neuberg, Eduard Färber, Adam Lerite* und *Erwin Schwenk:* Ebenda. **83**. 244 (1917). — *C. Neuberg:* Ebenda. **88**. 432 (1918).

[2]) Nach Beobachtungen von *Carl Neuberg* (Biochem. Zeitschr. **103**. 320 [1920]) ist die Bildung der Hexosediphosphorsäure nicht Bedingung für den Eintritt der alkoholischen Gärung.

Vorlesung IV.

Kohlehydrate.

III.

Bildung der Kohlehydrate im Pflanzenorganismus. Die Rolle der Blattfarbstoffe bei der Synthese von organischer Substanz aus Kohlensäure und Wasser. Die Herkunft der Asymmetrie der Bausteine der Lebewesen.

Wir haben die wesentlichsten Tatsachen über den chemischen Aufbau der verschiedenartigen Kohlehydrate und ihr Vorkommen im Pflanzen- und Tierreich kennen gelernt und wollen nun an Hand dieser Kenntnisse uns der Frage zuwenden, welche Bedeutung die Kohlehydrate für den pflanzlichen und tierischen Organismus besitzen, und welchen Umwandlungen sie unterworfen werden. Wir müssen, bevor wir an diese Aufgabe herantreten, einige Bemerkungen allgemeiner Art vorausschicken. Wir werden im Laufe der Vorlesungen erkennen, daß der tierische Organismus und ebenso der Pflanzenorganismus bestimmter Stoffe bedarf, um leben zu können. Alle Vorgänge im Tier- und Pflanzenreich werden von den folgenden grundlegenden Gesetzen beherrscht.

Einmal gilt für die belebte Natur genau gleich, wie für die unbelebte, das Gesetz der Erhaltung des Stoffes. Es kann weder in der Pflanze noch im Tier irgend ein Stoff oder ein Element verloren gehen oder aus nichts entstehen. Diese Tatsache erleichtert die Verfolgung des Verhaltens bestimmter Verbindungen oder auch einzelner Elemente im Pflanzen- und Tierorganismus ganz außerordentlich. Wir wissen, daß ein aufgenommener Stoff nicht verschwinden kann und ebenso gewiß ist es, daß ein ausgeschiedenes Produkt nicht aus nichts hervorgegangen ist, sondern Beziehungen zu Verbindungen oder Elementen haben muß, die dem Organismus einmal zugeführt worden sind.[1])

Die zweite grundlegende Tatsache ist, daß auch für die belebte Natur ganz allgemein das Gesetz von der Erhaltung der Energie volle Gültigkeit hat. Die Energie kann die mannigfaltigsten Formen annehmen, niemals kann sie jedoch verschwinden oder aus nichts entstehen. Die Summe der Energie, in welcher Form sie auch auftreten mag, bleibt sich gleich. Wir werden bald hören, daß auf dieser zuerst von *Rubner* für den

[1]) An diesen Grundtatsachen wird nichts geändert, auch wenn einwandfrei bewiesen würde, daß ein Element aus einem anderen entstehen kann. Die Summe einfachster Teilchen, die in diesem Falle als Bausteine der Elemente in Betracht kämen, würde stets gleich bleiben.

tierischen Organismus einwandfrei bewiesenen Grundlage die Lehre des ganzen Energiewechsels aufgebaut ist.

Die Pflanzen- und Tierorganismen brauchen beständig Stoffe aller Art. Die einfache Beobachtung zeigt uns das. Eine Pflanze, der wir nichts zuführen, verdorrt bald und ebenso geht das Tier zugrunde, wenn wir es hungern lassen. Wir bezeichnen jene Stoffe, die zur Erhaltung des Lebens von Pflanze und Tier notwendig sind, als Nahrungsstoffe. Diese haben je nach ihrer Art verschiedene Funktionen im Zelleben zu erfüllen. Jede Zelle besteht aus bestimmten Bestandteilen. Eine Klasse von solchen haben wir bereits mit der Gruppe der Kohlehydrate kennen gelernt. Eine Zelle kann sich vermehren, z. B. durch Teilung, oder sie kann an und für sich zunehmen und z. B. wachsen. Aber auch dann, wenn sie scheinbar unverändert bleibt, d. h. wenn sie „erwachsen" ist, ist ihr Inhalt nicht ein für allemal unveränderlich. Die Zelle ist weder einer Maschine, noch einem Laboratorium mit feststehender Einrichtung, noch einem Gebäude mit mannigfaltigen Abteilungen vergleichbar. Kein einziger dieser oft gebrauchten Vergleiche deckt sich mit dem Wesen der Zelle auch nur entfernt. Sie sind im Gegenteil zu vermeiden, weil sie ganz unrichtige Vorstellungen erwecken. Die einzelne Zelle verbraucht beständig Zellinhaltsstoffe zu ganz bestimmten Zwecken. Die entstehenden Lücken müssen ergänzt werden. Dazu braucht die Zelle Nahrungsstoffe.

Fortwährend vollführt die Zelle auch mit Energieumsatz verknüpfte Leistungen, sei es, daß sie sich z. B. bewegt, oder daß sie eine bestimmte Temperatur innehält usw. Nun haben wir bereits festgestellt, daß keine Zellart Energie aus nichts bilden kann. Zu jeder Art von Leistung ist Energie in irgend einer Form notwendig. Diese muß irgend woher genommen werden. Wir werden bald sehen, daß die Pflanzen, soweit sie Chlorophyll führen, Sonnenlicht als Energiequelle verwenden können. Die Pflanze kann aber auch chemische Energie in andere Energieformen umwandeln, genau so, wie das Tier seine Energiearten aus solcher gewinnt. Durch Spaltung und vor allen Dingen durch Oxydation von organischen Verbindungen wird Energie frei und der Zelle zu ihren mannigfaltigen Vorgängen zur Verfügung gestellt. Beim Abbau durch Spaltung oder Oxydation werden bestimmte Verbindungen in einfache Produkte zerlegt, die für die Zelle in der schließlich erreichten Form keine Bedeutung mehr haben. Wir sprechen dann von Endprodukten des Stoffwechsels. Die Zelle scheidet derartige Stoffe aus. Es ist klar, daß die Zelle bald unfähig zu weiteren Leistungen wäre, würde nicht neues Material zugeführt. Es muß die Zelle Nahrungsstoffe in sich aufnehmen, um eine Quelle für den Energieverbrauch zu besitzen.

Mit der Feststellung, daß jede Zelle der Zufuhr bestimmter Stoffe zur Aufrechterhaltung ihres Baues und zur Vollbringung von mit Energieumsatz verknüpfter Leistungen bedarf, haben wir die Bedeutung der Nahrungsstoffe keineswegs erschöpft. Wir werden noch erfahren, daß sie mannigfaltigen anderen Zwecken dienen, z. B. zur Bereitung von Sekret- und Inkretstoffen.

Nachdem wir erkannt haben, daß jede Zelle bestimmte Stoffe zur Verfügung haben muß, um ihren Bau aufrecht erhalten und alle ihre verschiedenartigen Leistungen befriedigen zu können, wollen wir uns der wichtigen Frage zuwenden, welcher Art die Nahrungsstoffe sind. Wir unterscheiden anorganische und organische Nahrungsstoffe. Zu den

letzteren gehören die Kohlehydrate, die Fette und die Eiweißstoffe mit ihren Bausteinen. Ferner dürften für manche Tierarten auch die Phosphatide und die Nukleoproteide mit ihren Bausteinen oder doch einzelner derselben zu den organischen Nahrungsstoffen zu rechnen sein, während andere tierische Organismen diese zuletzt genannten Gruppen von Verbindungen synthetisch aus den Bausteinen der Kohlehydrate, Fette und namentlich der Eiweißstoffe zu bereiten in der Lage sind. Es kommen noch eine Reihe von organischen Nahrungsstoffen hinzu, über deren Bau sich zur Zeit nichts aussagen läßt. Sie wirken in Spuren und sind Vitamine, Nutramine, akzessorische Nahrungsstoffe usw. genannt worden. Sie nehmen ohne Zweifel keine Sonderstellung für sich ein. Wir wissen z. B., daß manche Bausteine von Eiweißstoffen und manche Mineralstoffe unentbehrlich sind. Auch der Sauerstoff und das Wasser gehören zu den unersetzbaren Nahrungsstoffen. Das Besondere an der erwähnten Gruppe von Nahrungsstoffen ist, daß wir über ihre Natur nicht unterrichtet sind, und daß ganz geringe Mengen davon genügen, um bestimmte Zellfunktionen in normalen Bahnen verlaufen zu lassen. Sobald die Konstitution der erwähnten Stoffe geklärt sein wird, werden wir ihnen im Zusammenhang mit den übrigen organischen Nahrungsstoffen eine Vorlesung widmen. Vorläufig können wir nur Beweise für ihre Unentbehrlichkeit für bestimmte Leistungen der Zellen beibringen.[1]) Die anorganischen Nahrungsstoffe umfassen Wasser, Mineralstoffe und ferner das Gas Sauerstoff. Die Pflanze nimmt außerdem als gasförmigen Nahrungsstoff noch Kohlensäure auf. Für manche Mikroorganismen und niederen Pflanzenarten ist ferner freier Stickstoff ein Nahrungsstoff.

Die Einteilung der Nahrungsstoffe in die genannten zwei großen Gruppen entspricht den Gepflogenheiten der Chemie. Wir bringen mit der erwähnten Abgrenzung der Nahrungsstoffe die Zugehörigkeit ihrer einzelnen Vertreter zu bestimmten Gruppen von chemischen Verbindungen zum Ausdruck. Die beiden Klassen von Nahrungsstoffen unterscheiden sich vom physiologischen Standpunkt aus betrachtet ganz wesentlich. Die organischen Nahrungsstoffe haben mit den anorganischen das gemeinsam, daß sie am Aufbau der Zellen beteiligt sind, ihnen eigentümlich ist, daß sie bei der Spaltung und vor allem bei der Oxydation Energie liefern. In den organischen Nahrungsstoffen ist chemische Energie aufgespeichert.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Pflanzen beim Aufbau ihrer Zellsubstanzen von anderen Grundstoffen ausgehen, als die tierischen Organismen. Es gilt dies in erster Linie von der Bereitung der organischen Substanzen. Streng genommen dürfen wir allerdings Tier und Pflanze nicht ohne weiteres einander gegenüber stellen. Wir kennen nämlich Pflanzen, die sich, was die Bildung der organischen Stoffe anbetrifft, genau so verhalten, wie tierische Organismen. Es sind dies jene Pflanzen, die des Blattfarbstoffes und insbesondere des Chlorophylls entbehren. Wir kennen andererseits Tiere, die Chlorophyll besitzen und mittelst (Vortizellen, Flagellaten [Dimystax Perrieri], Planarien, Hydra etc.) dieses, ihnen im Grunde genommen allerdings fremden Materiales gleiche Stoffwechselvorgänge vollziehen, wie sie den Pflanzen eigen sind. Es handelt sich in diesen Fällen um ein Zusammenleben, eine Symbiose, z. B. mit

[1]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXIII.

Algen. Eines der interessantesten Beispiele einer Symbiose dieser Art bilden die Flechten[1]), die bekanntlich aus Pilzen und Algen bestehen. Wenn wir im folgenden von den Leistungen der Pflanzen sprechen, sind immer diejenigen pflanzlichen Organismen gemeint, die Chlorophyll besitzen.

Wir wissen schon seit längerer Zeit, daß die Pflanze imstande ist, mittelst des Blattfarbstoffes und des Sonnenlichtes aus Kohlensäure und Wasser organische Substanz aufzubauen. Schon frühzeitig erkannte man im Pflanzenorganismus ein Wesen, das eine große Fülle der kompliziertesten Synthesen auszuführen imstande ist. Es sei nur darauf hingewiesen, daß all die ungezählten, nur zum Teil schon bekannten Verbindungen organischer Natur, die in den verschiedenartigsten Pflanzen sich finden, aus einfachsten Stoffen durch Synthesen zum Teil sicher kompliziertester Natur entstanden sind. Man glaubte zunächst, daß nur Lebewesen und von diesen wiederum nur die Pflanzen Synthesen ausführen könnten, bis es *Wöhler*[2]) im Jahre 1828 glückte, isozyansaures Ammonium in Harnstoff überzuführen. Bald folgten ungezählte Synthesen. Jeder Tag bringt neue, synthetisch im Laboratorium gewonnene Verbindungen. Der Chemiker schreckt vor keinen Schwierigkeiten zurück und tritt in mancher Beziehung mit der Pflanze in Wettbewerb. Mancher Farbstoff und auch schon einige Alkaloide werden im Laboratorium rationeller gewonnen, als es durch Anbau jener Pflanzen möglich ist, die die gleichen Produkte bilden. Auf diese Weise sind schon wiederholt große Länderstrecken, die dem Anbau bestimmter Pflanzen dienten, zur Gewinnung von Nahrungsmitteln, wie Kartoffeln, Getreide usw., frei geworden. Es sei z. B. an die Gewinnung des Krappfarbstoffes, des Alizarins (1, 2-Dioxyathrachinon) durch *Graebe* und *Liebermann* (1868) erinnert. Dieser schöne Farbstoff wurde früher ausschließlich durch Anbau von Rubia tinctoria gewonnen. Diese Pflanze bildet ein Glukosid, die Ruberythrinsäure, das bei der Spaltung neben Glukose Alizarin liefert.[3])

Der tierische Organismus vermag, soweit unsere Kenntnisse reichen, aus Kohlensäure und Wasser keine organische Substanz zu bilden. Dadurch unterscheidet er sich scharf vom Pflanzenorganismus. Zum Aufbau organischer Substanz braucht er organische Grundstoffe, wenigstens gilt dies für die höher organisierten Tiere. Diese Feststellung führt zu dem Schlusse, daß der tierische Organismus unmittelbar auf das Pflanzenreich angewiesen ist. Ohne die grundlegende synthetische Arbeit der Pflanzenwelt ist ein Leben tierischer Zellen, von wenigen Ausnahmen abgesehen, undenkbar. Das Tier übernimmt aus der Pflanzenwelt bestimmte Grundstoffe. Der Pflanzenfresser, auch Herbivore genannt, stellt die Beziehungen zur Pflanzenwelt gemeinsam mit dem Omnivoren, dem Allesfresser, direkt her, indem von diesen Tieren Pflanzen mit ihrem Inhalt als Nahrung aufgenommen werden. Der Fleischfresser, der Carnivore, unterhält nur indirekte Beziehungen zum Pflanzenreich. Er verspeist Tiere, die ihrerseits direkt oder indirekt

[1]) *Schwendener: Nägelis* Beiträge z. wiss. Bot. H. 2, 3 u. 4. Leipzig 1860–68. — Vgl. auch *de Bary:* Die Erscheinungen der Symbiose. Straßburg. Karl J. Fischer (1879). — *O. Hertwig:* Die Symbiose oder das Genossenschaftsleben im Tierreich. Jena (1883).

[2]) *Wöhler: Poggendorfs* Annalen. 3. 177 (1825); 12. 253 (1828).

[3]) Vgl. hierzu S. 71.

ihre Körpersubstanz aus Materialien aufgebaut haben, die Pflanzen entnommen sind.

Lange Zeit war man geneigt, dem tierischen Organismus jede Fähigkeit zu Synthesen abzusprechen. Pflanzen- und Tierreich sollten sich in gewissem Sinne in die Hände arbeiten. Es sollte die Pflanze aus einfachsten Verbindungen — wie Kohlensäure und Wasser — organische Substanzen aufbauen, die der tierische Organismus dann übernehmen und abbauen sollte. Dieser Abbau führt zum großen Teil zu Verbindungen, von denen die Pflanze bei ihren Synthesen ausgegangen ist. So würde sich ein einfacher Kreislauf der einzelnen Verbindungen und Elemente ergeben. Gleichzeitig umfaßt dieser Kreislauf auch den der Energie. Um 1 *g* Zucker aus Kohlensäure und Wasser zu bilden, sind, worauf wir noch eingehend zurückkommen, rund 4 große Kalorien notwendig. Genau die gleiche Energiemenge wird frei, wenn 1 *g* Kohlehydrat bis zu Kohlensäure und Wasser abgebaut wird.

In diese Vorstellung, wonach dem tierischen Organismus Synthesen versagt sein sollten, wurde die erste Bresche gelegt, als *Ure*[1]), *Keller* und *Wöhler* der Frage nachgingen, ob der tierische Organismus aromatische Verbindungen abzubauen vermag, und was aus ihnen wird. Es wurde zu diesem Zwecke Benzoësäure verfüttert. Im Harn des Versuchstieres (Säugetier) fanden sich nur geringe Mengen freier Benzoësäure, dagegen ließ sich in größerer Menge eine Verbindung, die bei der Spaltung Benzoësäure und Glykokoll lieferte, gewinnen. Es hatte somit eine Synthese stattgefunden, und zwar hatten sich unter Abspaltung eines Moleküles Wasser, Benzoësäure und Glykokoll zu Hippursäure vereinigt. Die gleiche Synthese kann unter bestimmten Bedingungen im Reagenzglas vollzogen werden. Es war somit zum ersten Male geglückt, im tierischen Organismus eine Synthese nachzuweisen. Dieser Beobachtung folgten bald zahlreiche andere. Jetzt wissen wir, daß die tierische Zelle viele Synthesen ausführen kann, doch finden ihre Fähigkeiten in dieser Richtung insofern eine Grenze, als es ihr versagt ist, bei der Synthese von organischen Substanzen direkt von anorganischen Produkten, wie Wasser und Kohlensäure, auszugehen. Die Pflanze muß hier Vorarbeit leisten und ein organisches Gerüst bereitstellen, von dem aus die tierische Zelle dann weiter baut.

Die früher gezogene scharfe Grenze zwischen Pflanzen- und Tierwelt hat sich noch nach einer anderen Richtung beträchtlich verwischt. Es hat sich nämlich bald herausgestellt, daß die Pflanze nicht nur Synthesen ausführt, sondern genau so, wie das Tier, organische Verbindungen abbaut. Die Pflanzenzelle spaltet genau so, wie die Tierzelle, ja sie oxydiert auch und bildet manche Stoffwechselendprodukte der gleichen Art, wie sie vom tierischen Organismus hervorgebracht werden.

Diese kurzen Bemerkungen, auf die wir noch ausführlich zurückkommen, rechtfertigen es, wenn wir bei der Besprechung der einzelnen Nahrungsstoffe stets auf das Pflanzenreich zurückgreifen und uns die Frage vorlegen, wie die Pflanze diese aufbaut. Wir werden dann in jedem einzelnen Falle festzustellen versuchen, bei welcher Stufe der tierische Organismus einsetzt, um seine Synthesen durchzuführen.

[1]) *Ure:* Prov. medic. and surg. Journ. (1841). — *Wilhelm Keller* (und *Wöhler*): *Liebigs* Annalen. **43**. 108 (1842). — *F. Wöhler* und *F. Frerichs:* Ebenda. **65**. 335 (1848).

Die Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen im Pflanzenorganismus aus Kohlensäure und Wasser ist von grundlegender Bedeutung. Diese Synthese beherrscht das ganze Leben von Pflanze und Tier. Wir können von diesen Gesichtspunkten aus vermuten, daß die ersten Lebewesen auf der Erde nicht Tiere, sondern Pflanzen waren, vorausgesetzt, daß immer die gleichen Lebensbedingungen maßgebend waren. Jedenfalls müssen die ersten Pioniere Lebewesen gewesen sein, die imstande waren, aus einfachsten Stoffen, wie Kohlensäure, Wasser, Stickstoff usw., organische Substanzen aufzubauen. Da der tierische Organismus selbst nicht in der Lage ist, bei seinen Synthesen von diesen Baustoffen auszugehen, so war er auf das Vorhandensein von Vertretern der Pflanzenwelt angewiesen. Dieses Abhängigkeitsverhältnis des Tierreiches vom Pflanzenreich ist geblieben.

Man hat zunächst vermutet, daß die Pflanze außer Kohlensäure noch andere Kohlenstoffverbindungen verwenden kann. Man dachte z. B. an die Aufnahme von Karbonaten durch die Wurzeln oder gar von organischen Kohlenstoffverbindungen. Die Möglichkeit, daß manche dieser Verbindungen von der Pflanze verwertet werden können, ist durch viele Versuche erwiesen worden. Unter natürlichen Bedingungen kommt jedoch wohl nur die Kohlensäure der Luft als Quelle für Kohlenstoff in Betracht. Schon *Ingenhousz*[1]) (1779) und *Theodor de Saussure*[2]) (1804) hatten dies klar erkannt. Die Kohlensäure wird durch die Spaltöffnungen der Blätter aufgenommen.[3]) Sie verschwindet und an ihrer Stelle erscheint ein anderes Gas, das die Blätter auf dem gleichen Wege verläßt. Dieses Gas ist Sauerstoff. Die Pflanze nimmt Kohlensäure auf, verwertet diese und scheidet Sauerstoff aus. Dieser Vorgang vollzieht sich nur bei Gegenwart von Chlorophyll und von Sonnenenergie.

Man hat sich selbstverständlich mit der Feststellung dieser Grundtatsachen der Kohlensäureassimilation nicht begnügt, sondern den ganzen Vorgang nach den verschiedensten Richtungen aufzuklären versucht. Wir stehen an der Wiege der gesamten organischen Substanzen der Pflanzen- und damit auch der Tierwelt. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn Forscher aus allen möglichen Gebieten der gesamten Naturwissenschaften sich zusammengefunden haben, um den fundamental wichtigen Vorgang der Kohlensäureassimilation durch Chlorophyll enthaltendes Pflanzengewebe möglichst in allen Einzelheiten klarzustellen.

Vor allem interessiert uns die Frage, was aus der Kohlensäure wird. Man erkannte bald, daß Verbindungen entstehen, die außer Kohlenstoff und Sauerstoff noch zum mindesten Wasserstoff enthalten. Es muß somit mit der Kohlensäure noch eine zweite Verbindung in Reaktion treten.

[1]) *Ingenhousz:* Experiments upon Vegetables. London 1879 und Essais on the foods of plants and the renovation of soils. 1796.

[2]) *Theodor de Saussure:* Recherches chimiques sur la végétation. Paris 1804. — Vgl. auch bezüglich dieser Fragen: *W. Pfeffer:* Pflanzenbiologie. 1. W. Engelmann. Leipzig 1907. — *Friedrich Czapek:* Biochemie der Pflanzen. 1. 409. Gustav Fischer. Jena 1905. — *Eduard O. v. Lippmann:* Die Chemie der Zuckerarten. 2. Halbband. 1747. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1904. — *J. Sachs:* Geschichte der Botanik. 494 ff. (1875). — *A. Hansen:* Geschichte der Assimilation. Arb. d. bot. Inst. zu Würzburg. 2. 537 (1882).

[3]) Vgl. über den Einfluß des Kohlensäuregehaltes der Luft auf die Vegetation *E. Reinau:* Kohlensäure und Pflanzen. Verlag Wilhelm Knapp. Halle a. S. 1920.

Es ist dies das Wasser. Als Produkt der Assimilation von Kohlensäure und Wasser fiel bald die Stärke, also ein Kohlehydrat, auf. Dieses Polysaccharid läßt sich sehr leicht nachweisen, z. B. mittelst der Jodreaktion (vgl. S. 58). Setzen wir z. B. ein chlorophyllhaltiges Blatt, bei dem wir durch Untersuchung eines Stückes davon festgestellt haben, daß es frei von Stärke ist, dem Sonnenlichte aus, so färbt sich das Blatt nunmehr, wenn wir es, am besten nach Entfernung des Blattfarbstoffes, mit Jodlösung zusammenbringen, infolge seines Stärkegehaltes intensiv blau. Hatten wir einen Teil des Blattes vor der Belichtung mit einer für Licht undurchlässigen Masse, z. B. Stanniol, bedeckt, dann bleibt dieser bei der Jodeinwirkung ungefärbt.

Diese Beobachtungen hatten bis in die neueste Zeit hinein die ganze Frage nach der Assimilation der Kohlensäure und des Wassers beherrscht. Man fragte ganz allgemein nicht mehr nach der Synthese organischer Verbindungen, sondern nach der Bildung von Kohlehydraten und suchte, die übrigen zahllosen organischen Verbindungen der Pflanzenzellen direkt oder indirekt in Beziehung zu bestimmten Kohlehydraten zu bringen. Es ist sehr fraglich, ob diese Auffassung die richtige ist. Es hat ohne Zweifel mehr Wahrscheinlichkeit für sich, daß zunächst eine oder auch mehrere Verbindungen aus Kohlensäure und Wasser gebildet werden, die zunächst noch keiner bestimmten Klasse von Verbindungen der Zellen angehören, sondern vielmehr ein Baumaterial darstellen, aus dem alle möglichen Verbindungen hervorgehen können. Es wäre somit die erste Aufgabe die, nach solchen Stoffen zu suchen und dann deren Beziehungen zu den Zellbestandteilen des Pflanzenorganismus festzulegen.

Bevor wir auf die Resultate dieser Forschungen eingehen, wollen wir uns mit der Frage beschäftigen, welche Rolle das Sonnenlicht und das Chlorophyll bei der Bildung organischer Substanzen aus Kohlensäure und Wasser spielen. Wir müssen zunächst daran erinnern, daß Kohlensäure und Wasser stabile Verbindungen darstellen. Wir können sie nur unter Anwendung von Energie in ihre Bestandteile zerlegen. Beide Verbindungen reagieren nicht von sich aus zusammen. Das vorhandene Gleichgewicht in diesen Verbindungen muß gestört werden. Die dazu notwendige Energie wird nun durch das Sonnenlicht geliefert. Die Lichtenergie — nach den neuesten Forschungen sind die Lichtstrahlen als transversale elektromagnetische Schwingungen des Äthers aufzufassen — allein genügt auch nicht, um Kohlensäure und Wasser in irgend einer Form zur Reaktion zu bringen, es muß noch ein weiterer Faktor eingreifen. Es ist dies der Blattfarbstoff und insbesondere das Chlorophyll. Streng genommen genügen Kohlensäure, Wasser, Chlorophyll und Lichtenergie auch noch nicht, um eine Bildung von organischen Verbindungen in die Wege zu leiten und zu ermöglichen, denn alle Versuche, das Pflanzen entzogene Chlorophyll an Stelle von chlorophyllhaltigem Gewebe anzuwenden, verliefen bis jetzt resultatlos. Es müssen ohne Zweifel noch andere Bedingungen, die wir zurzeit noch nicht kennen, für die Kohlensäure-[1]) und

[1]) Der Vorgang der Kohlensäureassimilation ist von dem der Verwertung des Wassers nicht zu trennen. Gewöhnlich spricht man nur von Kohlensäureassimilation und nennt als Resultat die Bildung organischer Substanz. Es ist gewiß richtiger, stets die Assimilation des Wassers mit zu nennen, denn ohne Zufuhr von Wasserstoff ist eine Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen unmöglich.

Wasserassimilation maßgebend sein. Wichtig ist, daß das Chlorophyll in den Pflanzenzellen in kolloider Form enthalten ist.[1])

Nach neueren Versuchen sind assimilatorisch wirksam: der ganze sichtbare Bezirk des Spektrums und der Hauptteil des Ultravioletts. Nur das Infrarot ist ganz unwirksam.[2]) Vergleicht man die Absorption des Lichtes durch grüne Blätter mit seiner assimilatorischen Wirkung, so findet man, daß beide nicht immer parallel verlaufen. Die Assimilation nimmt vom äußersten Rot bis zu den *Fraunhofer*schen Linien B C stark zu und sinkt dann langsam zum violetten Ende des Spektrums ab. Die Abnahme erfolgt nicht gleichmäßig. Es finden sich neben dem erwähnten Hauptmaximum der Assimilation mehrere Nebenmaxima. Bis zur *Fraunhofer*schen Linie E laufen Absorption und Assimilation ziemlich parallel. Hinter E steigt die Absorption an, während die Assimilation fällt.

Der Blattfarbstoff ist chemisch und physikalisch eingehend untersucht worden. Wir werden später erfahren, daß er manche Ähnlichkeit in seinem Bau mit dem eisenhaltigen Anteil des Blutfarbstoffes, dem Hämatin, hat, nur finden wir beim Chlorophyll an Stelle des Eisens Magnesium, wie *Willstätter* bewiesen hat. Es mag vorläufig genügen, wenn wir mitteilen, daß das Chlorophyll eine organische Verbindung darstellt, an deren Aufbau neben Kohlen-, Wasser- und Sauerstoff auch Stickstoff beteiligt ist.

Das gewöhnliche „grüne" Chlorophyll absorbiert Lichtstrahlen von ganz bestimmter Wellenlänge. Umfassende Studien über die chemische Wirkung von Lichtstrahlen haben zu der Erfahrung geführt, daß nur solche Strahlenarten wirksam sind, die absorbiert werden.[3]) Es braucht jedoch nicht umgekehrt jede Strahlenart, die zur Absorption kommt, eine Wirkung zu entfalten. Der Blattfarbstoff als solcher besteht aus zwei Anteilen, nämlich dem eigentlichen Chlorophyll und dem Carotin, bzw. dessen Oxydationsprodukt, dem Xanthophyll.[4]) Die erstere Komponente ist grün, die letztere gelb. Durch diese werden blaue und blauviolette Strahlen (*Fraunhofer*sche Linie F) absorbiert, durch das Chlorophyll rote und gelbe Strahlen (*Fraunhofer*sche Linien B und C). Die größte Bedeutung für die Kohlensäure- und Wasserassimilation wird den roten und gelben Strahlen zugeschrieben. Jedoch ist nicht ausgeschlossen, daß auch die blauen und violetten Strahlen in besonderen Fällen eine entscheidende Rolle spielen.[5])

Für die blaugrünen Süßwasseralgen und die roten Meeresalgen liegt die maximale Assimilation in anderen Teilen des Spektrums. *Engelmann*[6]) wies nach, daß Lichtstrahlen verschiedener Wellenlängen in jedem Falle ceteris paribus um so stärker assimilierend wirken, je mehr sie von dem

[1]) Vgl. hierzu *D. Iwanowski:* Ber. der Deutschen Botan. Gesellsch. **31**. 600 (1914). — Vgl. auch *K. Stern:* Z. f. Botanik. **13**. 195 (1921).

[2]) Vgl. *A. Ursprung:* Ber. der Deutschen Botan. Gesellsch. **35**. 44 (1917); **36** 73, 86 (1918).

[3]) *Th. v. Grotthuss* (1818) vgl. in *Ostwalds* Klassikern. Nr. 152. 101. — *J. W. Draper:* Phil. Magaz. (3). **19**. — Vgl. auch *A. Ursprung:* Ber. der Deutschen Botan. Gesellsch. **36**. 73 (1918).

[4]) Der gelbe Farbstoff soll das Chlorophyll vor der zerstörenden Einwirkung des Lichtes schützen. Vgl. *D. Iwanowski:* Ber. der Deutschen Botan. Gesellsch. **31**. 613 (1914).

[5]) Vgl. hierzu *C. Timiriazeff:* Bull. de Congrès internat. de botan. et d'horticult. à St. Pétersbourg. 1884. — Proceed. Roy. Soc. **72**. 424. (1903). — *Th. W. Engelmann:* Botan. Ztg. **42**. 81 (1884).

[6]) *Th. W. Engelmann:* Botan. Ztg. Nr. 1 und 2 (1883).

betreffenden Farbstoff absorbiert werden. Das zur Eigenfarbe komplementäre farbige Licht ist deshalb im allgemeinen das assimilatorisch wirksamste. So ist die bestimmte Farbe der assimilatorisch wirksamen Teile der in verschiedenen Wassertiefen lebenden Pflanzen als Anpassung aufzufassen. Die spektroskopische Analyse des durch verschieden dicke Wasserschichten hindurchgegangenen Lichtes zeigt, daß die roten Strahlen vom Wasser sehr stark, die grünen und blaugrünen dagegen viel weniger absorbiert werden. Mit zunehmender Tiefe werden sich somit blaugrüne und grüne Formen in bezug auf Assimilation mehr und mehr im Nachteil gegenüber solchen befinden, die rote oder gelbe Farbstoffe enthalten. Aus diesen Umständen heraus ist es verständlich, weshalb in größeren Tiefen die roten und gelben Formen im Kampfe ums Dasein den Sieg davontragen. *Engelmann*[1]) und *Gaidukow*[2]) haben die an der Flora des Meeres und der Seen beobachtete Anpassung des Chlorophylls an die in bestimmten Tiefen vorkommenden Strahlen bestimmter Wellenlänge auch experimentell nachzuahmen versucht. Die Alge Oscillaria sancta ist bei gewöhnlichem Tageslicht violett bis braunviolett. Wurde diese Algenart ausschließlich mit Licht bestimmter Wellenlänge bestrahlt, dann nahm sie im Verlauf von zwei Monaten die der Lichtart komplementäre Farbe an. Kulturen von Oscillaria sancta, die rotem Lichte ausgesetzt waren, wurden grün und umgekehrt rot, wenn grünes Licht auf sie einwirkte.[3])

Wir haben den Vorgang der Kohlensäureassimilation bereits als eine Reduktion charakterisiert, indem wir angaben, daß dabei Sauerstoff in Freiheit gesetzt wird. *Engelmann*[4]) hat diesen Umstand dazu verwendet, um in außerordentlich geistvoller Weise die Bedeutung der Lichtstrahlen und insbesondere von Strahlen bestimmter Wellenlänge für die Verwertung der Kohlensäure durch einen Chlorophyll enthaltenden Organismus zu beweisen. *Engelmann* benutzte nämlich Bakterien, die auf Sauerstoff angewiesen sind, als Reagens auf dieses Gas. Er brachte auf einen Objektträger einen Algenfaden und gab bestimmte, aërobe, d. h. auf Sauerstoff angewiesene Bakterien (Bacterium thermo) zu ihrer Nährflüssigkeit hinzu. Nun bedeckte er das Präparat mit einem Deckglas und dichtete es vollständig luftdicht ab. Die Bakterien bewegten sich zunächst lebhaft. Bald stellten sie jedoch, als das Präparat unbelichtet blieb, ihre Bewegung ein. Sobald jedoch Lichtstrahlen Zutritt zu dem Algenfaden hatten, fingen die Bakterien wieder an, sich lebhaft zu bewegen. Die Erklärung dieser Erscheinung ist die folgende. Das Präparat enthielt nach der Anfertigung Sauerstoff. Dieser diente den Bakterien als Nahrungsstoff. Sie verwendeten ihn, um aus organischen, von ihnen aufgenommenen Substraten Energie frei zu machen. Sie brauchten solche zur Bewegung.

---

[1]) *Th. W. Engelmann:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 333 (1902). — Nach Versuchen von *N. Gaidukow:* Ebenda. 214 (1903).

[2]) *N. Gaidukow:* Anhang zu den Abhandlungen der Kgl. Preuß. Akademie der Wissensch. (1902). — Berichte der Deutschen Bot. Gesellsch. 21. 484 (1903).

[3]) Vgl. hierzu auch *W. Magnus* und *B. Schindler:* Berichte der Deutschen Bot. Gesellsch. 30. 314 (1912). Diese Autoren konnten die sogenannte chromatische Adaptation nicht bestätigen. — Vgl. auch *B. Boresch:* Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik. 52. 145 (1912). — *Alfred Heilbronn:* Annales de l'Institut océanogr. 5. 1 (1911).

[4]) *Th. W. Engelmann:* Botan. Ztg. 419 (1882); 1 (1883); 80 (1884); 64 (1886); 292 (1887). — Verhandl. d. Amsterdamer Akad. 1894. — *Pflüger*s Archiv. 25. 285 (1881); 26. 537 (1881); 27. 485 (1882); 30. 95 (1883).

Sobald der Sauerstoff aufgebraucht war, stellten sie ihre Bewegung ein. Wurde nun der Algenfaden belichtet, dann nahm er die Assimilation von Kohlensäure auf. Dabei wird, wie schon erwähnt, freier Sauerstoff abgeschieden. Dieser diente den Bakterien wieder als Nahrungsstoff, und so konnten sie sich wieder bewegen. Gleichzeitig lieferten die Bakterien dem Algenfaden Kohlensäure, denn diese bauen organische Substanzen bis zu Kohlensäure und Wasser ab. Wir sehen somit unter dem Mikroskop unmittelbar einen äußerst interessanten Kreislauf sich vollziehen. Man kann die Bakterien in diesem Versuche als feinstes Reagens auf minimalste Spuren — Billionstel Milligramm! — von Sauerstoff verwenden. Sehr schöne Resultate ergeben auch, wie *Beijerinck* [1]) gezeigt hat, Leuchtbakterien. Diese brauchen zum Leuchten — zur Oxydation — Sauerstoff. Sie stellen das Leuchten sofort ein, wenn Sauerstoff fehlt und leuchten wieder auf, wenn der Algenfaden im genannten Versuche belichtet wird.

Man hat sich mit der Erkenntnis, daß bei der Assimilation der Kohlensäure der Luft und des Wassers Strahlenarten bestimmter Wellenlänge und ferner der Blattfarbstoff eine ausschlaggebende Rolle spielen, selbstverständlich nicht zufrieden gegeben. Wir wollen wissen, in welcher Beziehung der Blattfarbstoff zum ganzen Vorgang steht. Nimmt er aktiv an der Entstehung der organischen Verbindungen aus Kohlensäure und Wasser teil, oder wirkt er nur als Vermittler?

Eingehende Studien von *Richard Willstätter* und *Arthur Stoll* [2]) haben ergeben, daß neben dem Chlorophyll noch eine fermentartig wirkende Substanz bei der Assimilation der Kohlensäure beteiligt ist. Schon die Beobachtung, daß Chlorophyllgehalt und Assimilationsgröße stark voneinander abweichen können, zeigt, daß nicht nur der erstere in Betracht kommt. Die erwähnten Forscher stellen sich vor, daß Kohlensäure und Chlorophyll eine Verbindung eingehen, die dann durch das erwähnte Ferment unter Sauerstoffabspaltung zerlegt wird. Der Zutritt der Kohlensäure zu den das Chlorphyll führenden Chloroplasten wird offenbar durch eine diese adsorbierende Substanz vermittelt. Sie kann als Kohlensäureakkumulator aufgefaßt werden. Möglicherweise sind Eiweißstoffe mit freien Aminogruppen die Aufnahmestelle für Kohlensäuremoleküle. Unzweifelhaft sichergestellt ist, daß der abgespaltene Sauerstoff nicht aus Wasser, sondern aus der Kohlensäure stammt. Bestimmungen des assimilatorischen Koeffizienten $\frac{CO_2}{O_2}$ ergaben, daß er bei gesteigerter und lang dauernder Assimilation bei einer Temperatur von 10—35° konstant und genau gleich 1 ist, d. h. es wird der gesamte Sauerstoff der Kohlensäure bei der Assimilation entbunden. Die von *Willstätter* und *Stoll* [3]) nach dieser Richtung ausgeführten Versuche waren nicht einfach. Es mußte der Einfluß des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung ausgeschaltet werden. Dazu waren Kontrollversuche in strömendem Gas im Dunkeln notwendig. Der Unterschied im Gehalt der Luft an Kohlensäure vor und nach dem

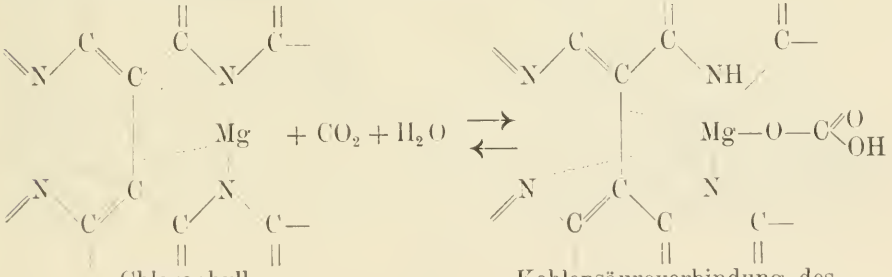
[1]) *Beijerinck:* Botan. Ztg. 744 (1890). — Vgl. auch *Hans Molisch*: Naturwissenschaftliche Rundschau. **20.** 505 (1905).

[2]) *Richard Willstätter* und *Arthur Stoll:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **48.** 1540 (1915).

[3]) *Richard Willstätter* und *Arthur Stoll:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **50.** 1777 (1917).

Strömen über die Blätter im Dunkeln zeigte den Betrag der Atmung an. Derjenige zwischen dem im Dunkeln und bei Belichtung über die verwendeten Blätter geleiteten Gase ergab die assimilatorische Leistung. Der CO_2- und O_2-Unterschied zwischen dem Versuchsgas und dem im Dunkeln über die Blätter geleiteten Gas ließ den respiratorischen Quotienten erkennen. Endlich gab die CO_2- und O_2-Differenz zwischen dem Gase im Dunkelversuch und dem Versuch bei Belichtung den Assimilationsquotienten ohne Einfluß der Kohlensäurebildung und des Sauerstoffverbrauches.

Die erwähnte wichtige Beobachtung über die Größe des assimilatorischen Koeffizienten führte die genannten Forscher[1]) zu einem Versuche der Erklärung des ganzen Assimilationsvorganges. Zunächst ist bemerkenswert, daß Lösungen von Chlorophyll in organischen Lösungsmitteln nicht mit Kohlensäure reagieren. Dagegen bedingt das Einleiten auch von stark verdünnter Kohlensäure in kolloide, wässerige Chlorophyllösungen eine Spaltung des Chlorophylls in Magnesiumkarbonat und Phäophytin.[3]) Das letztere wird ausgeflockt. Die Reaktion des Chlorophylls mit Kohlensäure findet ihr Ende nach seiner vollständigen Zerlegung. Man kann nach den ganzen Ergebnissen das Chlorphyll als die sekundäre Magnesiumverbindung des Phäophytins auffassen. Die beiden Valenzen, mit denen Magnesium an Stickstoffatome gebunden ist, werden bei seiner Abspaltung durch Kohlensäure gelöst. Bevor die Spaltung herbeigeführt wird, tritt eine leicht dissoziierbare Zwischenverbindung auf, die als primäre Magnesiumverbindung des Phäophytins aufzufassen ist. Die folgende Gleichung gibt den Vorgang wieder[2]):



Chlorophyll — Kohlensäureverbindung des Chlorophylls.

Auf Grund dieser Reagenzglasversuche kann man schließen, daß das Chlorophyll auch in der Pflanze mit Kohlensäure eine Verbindung eingeht.[3]) Ein Vergleich des Verhaltens der Kohlensäure gegenüber einer kolloiden Chlorophyllösung und dem in Blättern enthaltenen Farbstoff ergab bedeutsame Unterschiede. Im Blatte ist das Chlorophyll gegen die spaltende Wirkung der Kohlensäure viel widerstandsfähiger. Ferner ist

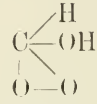
[1]) *Richard Willstätter* und *Arthur Stoll:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **50**. 1791 (1917). Vgl. auch: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure. Julius Springer, Berlin 1918. Vgl. hierzu auch *William Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **110**. 93 (1920).

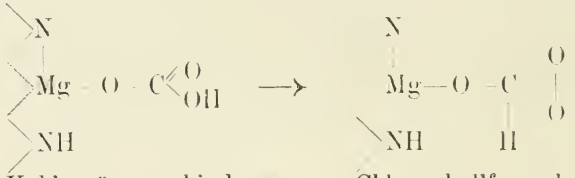
[2]) Vgl. hierzu die Chemie des Chlorophylls und seiner Abbaustufen in Vorlesung XXXII.

[3]) Vgl. hierzu auch *O. Warburg:* Biochem. Zeitschr. **100**. 230 (1919); **103**. 188 (1920).

die Geschwindigkeit der Aufnahme dieses Gases durch das im Blatt befindliche Blattgrün viel größer als bei der Adsorption durch eine kolloide Lösung.

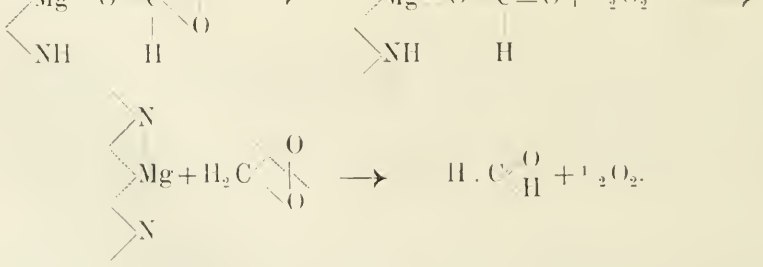
Nachdem festgestellt war, daß Kohlensäure selbst oder ein Kohlensäurederivat an Chlorophyll gebunden wird, entsteht nunmehr die grundlegende Frage, wie es zur Sauerstoffabspaltung und zum ersten umgewandelten Assimilationsprodukt kommt. *Willstätter* und *Stoll* sind der Ansicht, daß das absorbierte Licht im Chlorophyllmolekül selbst chemische Arbeit leistet. Die mit ihm zugeführte Energie soll eine Verschiebung der Valenzen im Kohlensäuremolekül bewirken und damit eine Umgruppierung der Atome. Es sind folgende Möglichkeiten gegeben: 1. Bildung von Formylhydroperoxyd oder Perameisensäure: oder

2. Entstehung von Formaldehydperoxyd:  . Im ersteren Fall stellt sich die Abspaltung von Sauerstoff unter Bildung von Formaldehyd, wie folgt dar:



Kohlensäureverbindung des Chlorophylls — Chlorophyllformaldehydperoxyd.

Die Abspaltung des gesamten Sauerstoffs könnte auf einmal erfolgeu. Manches spricht jedoch dafür, daß zunächst, wie es die folgenden Formeln ausdrücken, ein Atom Sauerstoff abgegeben wird, und daß dann der ganze Vorgang sich wiederholt:



Die gegebenen Formeln stehen in vollem Einklang mit allen Beobachtungen der genannten Forscher.[1]) Die erwähnte Konstanz des assimila-

[1]) Vgl. hierzu auch die Ausführungen von Frl. *Gertrud Woker: Pflügers* Archiv. **176**. 11 (1919).

torischen Koeffizienten zeigt, daß das Reduktionsprodukt der Kohlensäure mit dem Chlorophyll gebunden bleibt, bis die ganze molekulare Sauerstoffmenge abgespalten ist. Erst dann kann ein neues Kohlensäuremolekül eintreten, wenn das zuvor aufgenommene Molekül zur Formaldehydstufe desoxydiert worden ist.[1])

Im Zusammenhang mit der Feststellung, daß Chlorophyll bestimmte Lichtstrahlen festhält und chemische Wirkungen ausgelöst werden, haben die folgenden Beobachtungen ein erhöhtes Interesse. Schon seit langer Zeit ist bekannt, daß das Licht chemische Wirkungen entfalten kann. Es sei z. B. an die Vorgänge bei der Photographie erinnert, ferner an das Abblassen von belichteten, nicht „lichtechten" Farben (Tapeten, Stoffen etc.). Man hat die diesen direkt verfolgbaren Vorgängen zugrunde liegenden Reaktionen genauer studiert und damit begonnen, bestimmte chemische Verbindungen der Lichtwirkung im allgemeinen oder auch Strahlen bestimmter Wellenlänge auszusetzen.[2]) Es wurde z. B. festgestellt, daß belichtetes Azeton in Methan und Essigsäure zerfällt: $CH_3 . CO . CH_3 + H_2O = CH_4 + CH_3 . COOH$. Auch Synthesen, Oxydationen und Reduktionen sind beobachtet worden.

Handelt es sich bei diesen Vorgängen um unmittelbare Wirkungen bestimmter Strahlenarten, so ist in anderen Fällen noch die Anwesenheit eines weiteren Stoffes nötig, um die Reaktion zu vermitteln. Setzen wir z. B. Benzoësäure Lichtstrahlen aus, so können wir mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden keine Veränderungen an ihr nachweisen. Geben wir jedoch zu der Lösung etwas Ferrisulfat, dann erhalten wir bei Belichtung Salizylsäure. An Stelle von Eisensalzen kann man auch andere, z. B. solche des Mangans und Urans, verwenden. *Neuberg*[3]) hat gezeigt, daß eine ganze Anzahl biologisch wichtiger Verbindungen, wie Zuckerarten, Alkohole, Aminosäuren — die Bausteine der Eiweißstoffe — Fette usw. unter dem Einfluß von Lichtstrahlen bei Anwesenheit eines sogenannten Katalysators — eben eines der erwähnten Metallsalze — in charakteristischer Weise verändert und zum großen Teil abgebaut werden.[4]) So wird z. B. Milchsäure in Gegenwart von Uranylsulfat bei Belichtung und Sauerstoffzufuhr, wie folgt, zerlegt[5]):

$$CH_3 . CH(OH) . COO^- + H^+ + UO_2^{++} + 2H^+ = CH_3 . C\begin{matrix}O\\ \diagup\!\!\diagdown\\ H\end{matrix}O + CO_2 + 2H_2O + U^{++++}.$$

Wir kennen außer den erwähnten Lichtwirkungen noch andere Arten. Die eine steht wahrscheinlich in mancher Beziehung der zuletzt bespro-

[1]) Vgl. über weitere Theorien über die Kohlensäureassimilation: *Schröder:* Die Hypothesen über die chemischen Vorgänge bei der Kohlensäureassimilation. G. Fischer, Jena 1917.

[2]) Es sei auf die zahlreichen Versuche von *G. Ciamician* und *P. Silber* verwiesen. Vgl. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. 33—48 (1900—1915). — *E. Paternò:* Gazz. chim. ital. **44**. I. 237. II. 99 (1914). — *R. Ciusa* und *A. Piergallini:* Atti R. Accad. dei Lincei [5.] **23**. I. 821 (1914).

[3]) *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **13**. 305 (1908); **17**. 270 (1909); **27**. 210 (1910); **29**. 279 (1910); **39**. 158 (1912); **67**. 59 (1914).

[4]) Vgl. die Literatur über dieses Gebiet bei *A. Jesionek:* Lichtbiologie und Lichtpathologie. Praktische Ergebnisse auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jg. 2. J. F. Bergmann. Wiesbaden. 1912. — *Carl Neuberg:* Beziehungen des Lebens zum Licht. Allg. med. Verlagsanstalt. Berlin. 1913.

[5]) *Iwan Bolin:* Z. f. physikalische Chemie. **87**, 490 (1914).

chenen recht nahe. Manche Verbindungen, ja ganze Zellen, die an und für sich durch sichtbares Licht nicht wahrnehmbar beeinflußt werden, zeigen tief eingreifende Erscheinungen, sobald geringe Mengen von fluoreszierenden Stoffen zugegen sind. Verschiedene Protozoën, manche Fermente und sogenannte Toxine werden, wie *Tappeiner*[1]) festgestellt hat, unter den erwähnten Bedingungen schwer geschädigt. Man hat von einer Sensibilisierung gesprochen und sich z. B. vorgestellt, daß die fluoreszierenden Stoffe die Fähigkeit besitzen, Strahlenarten von bestimmter Wellenlänge in solche von anderer umzuwandeln. Unwirksame Strahlenarten könnten so zu chemisch wirksamen werden. Ja die Möglichkeit ist durchaus gegeben, daß eine ganz andere Energieform gebildet wird. Man hat die Wirkung der fluoreszierenden Stoffe als photodynamische bezeichnet.

Es ist von größtem Interesse, daß Chlorophyllösungen photodynamisch wirksam sind, wie vor allem *Hausmann*[2]) gezeigt hat. Das Chlorophyll ist von diesen Gesichtspunkten aus als Überträger und wahrscheinlich gleichzeitig auch als ein Umwandler von Lichtenergie zu betrachten. An und für sich lichtunempfindliche Stoffe werden auf diesem Wege der Einwirkung der Lichtenergie zugänglich gemacht.

Wir haben schon hervorgehoben, daß als erstes, ohne weiteres erkennbares Produkt der Kohlensäure- und Wasserassimilation die Stärke erkannt worden ist. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß dieses kompliziert gebaute Polysaccharid direkt aus der Reduktion von Kohlensäure und Wasser hervorgeht. Wir müßten denn schon annehmen, daß die Chlorophyll führenden Pflanzenzellen ihre Synthesen in jeder Weise anders durchführen, als wir es uns in Analogie mit den Beobachtungen im chemischen Laboratorium vorstellen. Eine solche Möglichkeit darf nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden. Ihre Besprechung ist jedoch unfruchtbar, weil wir zurzeit keinen einzigen Beweis für eine solche Annahme besitzen. Wenn wir die Synthese eines kompliziert gebauten, zusammengesetzten Stoffes erforschen wollen, dann fragen wir zunächst nach den Komponenten, die am Aufbau der betreffenden Verbindung beteiligt sind. Es reduziert sich dann zunächst das Problem der Synthese der Verbindung selbst auf das der Gewinnung ihrer Bausteine. Bei der Synthese der Stärke ist zuerst die Frage nach dem Aufbau der Bausteine, nämlich der Traubenzuckermoleküle, zu beantworten. Wie entsteht Glukose beim Assimilationsvorgang aus Kohlensäure und Wasser? Es sind vom rein chemischen Standpunkt aus viele Möglichkeiten gegeben. Einmal kann die Glukose direkt gebildet werden, sie kann aber auch auf Umwegen über die verschiedenartigsten Zwischenstufen entstehen. Niemand wird wohl die Glukose als primäres Assimilationsprodukt der Kohlensäure und des Wassers ansehen. Es müssen als erste synthetische Produkte noch einfachere Verbindungen entstehen.

---

[1]) *H. v. Tappeiner* und *A. Jodlbauer:* Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig. F. C. W. Vogel. 1907. — Vgl. auch *C. Amsler* und *E. P. Pick:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **82**. 86 (1917).

[2]) *Walther Hausmann:* Biochem. Zeitschr. **16**. 294 (1909); **30**. 276 (1910). — Fortschritte der Naturwissenschaften. **6**. 243 (1912). — Vgl. ferner Biochem. Zeitschr. **77**. 268 (1916). — Ergebnisse der Physiologie. XVI. 288 (1917).

A. v. Baeyer[1]) hat die Hypothese aufgestellt, daß als erstes Assimilationsprodukt der Formaldehyd in Betracht kommt. $CO_2 + H_2O = HCOH + O_2$. Nach dieser Formel würden Kohlensäure und Wasser unter Freiwerden von Sauerstoff vereinigt. Der gebildete Formaldehyd könnte nun, da er an und für sich sehr reaktionsfähig ist, im Mittelpunkt aller möglichen Synthesen stehen. Wir haben bereits[2]) hervorgehoben, daß es geglückt ist, im Laboratorium aus Formaldehyd durch Polymerisation eine Hexose zu bereiten: $6 \times HCOH = C_6H_{12}O_6$. Der in der Pflanze gebildete Traubenzucker könnte dann unter Wasseraustritt mit anderen Glukosemolekülen zusammen zu Stärke vereinigt werden. Würden sich nur fünf Formaldehydmoleküle vereinigen, dann kämen wir zu Pentosen. Man könnte auch an die Entstehung einer Triose, z. B. der früher erwähnten Glyzerose[3]), denken und diese in den Mittelpunkt ungezählter Synthesen stellen.

Während noch vor kurzem zahlreiche andere Möglichkeiten von ersten Assimilationsprodukten in Frage kamen, entheben uns die Seite 86 ff. mitgeteilten Ergebnisse von *Willstätter* und *Stoll* weiterer Erörterungen. Sie decken sich in allen Einzelheiten mit der Annahme des Formaldehyds als erstem Assimilationsprodukt.[4])

Mit der Assimilation von Kohlensäure und Wasser unter Vermittlung des Chlorophylls und der Wirkung der Sonnenstrahlen als Energiequelle ist nicht nur die erste Synthese von organischer Substanz im Reiche der Organismen verknüpft, sondern gleichzeitig auch die Asymmetrie der Zellbausteine und der meisten organischen Verbindungen im Pflanzen- und Tierreich überhaupt. Wir haben bereits darauf hingewiesen[5]), daß die in der Natur vorkommenden Kohlehydrate asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen. Auf ihrem Vorkommen beruht die optische Aktivität dieser Verbindungen. Außer den Kohlehydraten sind noch zahlreiche andere Verbindungen durch den Besitz asymmetrischer Kohlenstoffatome ausgezeichnet. Mit ganz verschwindend geringen Ausnahmen findet sich von den optisch-aktiven Formen immer nur eine bestimmte Komponente in der Natur vor. So treffen wir immer d-Glukose an, ferner d-Galaktose usw. Razemkörper, d. h. Verbindungen, die durch das Vorkommen von gleichen Mengen links- und rechtsdrehender Komponenten optisch-inaktiv sind — die beiden gleich großen, jedoch entgegengesetzt gerichteten Drehungen heben sich auf — kommen in der Natur fast gar nicht vor.

Die Pflanze nimmt mit der Kohlensäure eine Kohlenstoffverbindung auf, die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt. Mit der Assimilation, d. h. mit der ersten Synthese setzt die Asymmetrie ein. Die Pflanzenzelle vollführt die erste asymmetrische Synthese. Die einmal erworbene Asymmetrie der organischen Verbindungen überträgt sich mit dem Futter auf den tierischen Organismus.

Man hat viel darüber nachgedacht, wie die asymmetrische Synthese in der Organismenwelt bei der Assimilation der Kohlensäure zustande-

---

[1]) *A. v. Baeyer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 3. 63 (1870).
[2]) Vgl. S. 18.
[3]) Vgl. S. 18.
[4]) Vgl. die gesamte einschlägige Literatur bei *R. Willstätter* und *A. Stoll:* l. c. Julius Springer. Berlin. 1918.
[5]) S. 19.

kommt. Es liegen verschiedene Möglichkeiten vor. Es wäre denkbar, daß zuerst razemische Verbindungen entstehen würden, die sekundär zur Spaltung kämen, wobei die eine optisch-aktive Form dem Abbau unterliegen würde, während die andere erhalten bliebe. Diese Annahme hat sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich, weil die direkte Beobachtung gezeigt hat, daß die Zellen in erster Linie jene optisch-aktiven Verbindungen abzubauen und umzuwandeln vermögen, die in der Natur vorkommen, während sie gerade die optischen Antipoden schwer angreifen können, ja oft sogar ganz unverändert lassen. Mehr Wahrscheinlichkeit hat die folgende Annahme, die allerdings das Auftreten der ersten asymmetrisch gebauten Verbindung in der Organismenwelt nicht erklärt, für sich. Sie hat nämlich zur Voraussetzung, daß bereits eine optisch-aktive Verbindung vorhanden ist. Diese könnte bewirken, daß die eine der beiden optischen Antipoden viel rascher gebildet wird, als die andere.

Es ist versucht worden, im Reagenzglas asymmetrische Synthesen auszuführen. Dabei sind Beobachtungen gemacht worden, die unmittelbar zeigen, wie eine bereits vorhandene asymmetrische Verbindung für die Entstehung einer neuen optisch-aktiven Form bestimmend sein kann. *Rosenthaler*[1]) zeigte zunächst, daß man bei der Einwirkung eines bestimmten Fermentgemisches, Emulsin genannt, auf Blausäure und Benzaldehyd rechtsdrehendes Mandelsäurenitril und daraus durch Verseifung linksdrehende Mandelsäure erhält. $HCN + C_6H_5 . CHO = C_6H_5 . CH(OH) . CN$. Benzaldehyd enthält kein asymmetrisches Kohlenstoffatom, wohl aber das durch die Synthese gewonnene Mandelsäurenitril. Das asymmetrische Kohlenstoffatom ist in vorstehender Formel mit einem * bezeichnet. Das wirksame Prinzip bei dieser Synthese, das Emulsin, ist ohne Zweifel selbst asymmetrisch gebaut und bedingt wahrscheinlich durch direkte Bindung mit den zu vereinigenden Komponenten den nun in einer Richtung verlaufenden Aufbau des Mandelsäurenitrils. Würde man einfach Blausäure und Benzaldehyd ohne Anwesenheit des Emulsins vereinigen, dann käme man zu einem optisch inaktiven Mandelsäurenitril, das man jedoch dadurch als Razemkörper charakterisieren könnte, daß man es sekundär in seine beiden optisch aktiven Anteile zerlegen würde. Derartige Spaltungen sind schon in großer Zahl ausgeführt worden, und man ist auf diesem, vor allem von *Emil Fischer* beschrittenen Wege zu den in der Natur vorkommenden optisch aktiven Komponenten gelangt. In diesem Falle wird ein Umweg eingeschlagen, indem zunächst der Razemkörper dargestellt wird. Streng genommen ist eine derartige Synthese, wenn sie von Verbindungen ausgeht, die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, auch eine asymmetrische, denn sie erzeugt dieses. Es kommt optisch nur nicht zur Geltung, weil die beiden optischen Antipoden, die genau gleich stark, jedoch in entgegengesetzter Richtung drehen, in gleichen Mengen zugegen sind. Sie müssen durch besondere Maßnahmen von einander getrennt werden.

Wie wir schon betont haben, schlägt die Pflanzenzelle diesen indirekten Weg kaum ein. Sie bildet offenbar primär optisch aktive Substanzen, d. h. sie läßt von den möglichen optisch aktiven Formen fast

[1]) *L. Rosenthaler:* Biochem. Zeitschr. **14**. 238 (1908); **26**. 1 (1910).

ausnahmslos immer nur die eine hervorgehen. *Emil Fischer* hat den Begriff der asymmetrischen Synthese für die primäre Bildung optisch aktiver Verbindungen vorbehalten.[1]) Die erwähnte Bildung von optisch aktivem Mandelsäurenitril unter Verwendung von Emulsin ist eine solche asymmetrische Synthese.

G. Bredig und *P. S. Fiske*[2]) ist es geglückt, eine asymmetrische Synthese durchzuführen, zu der an Stelle des seiner Natur nach unbekannten Emulsins Alkaloide verwendet wurden. Sie wählten als Ausgangsmaterialien auch Blausäure und Benzaldehyd und erhielten, wenn sie das Alkaloid Chinin verwendeten, rechtsdrehendes und bei Verwendung von Chinidin linksdrehendes Cyanhydrin. Durch Verseifung entstanden die entsprechenden optisch aktiven Mandelsäuren. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß das zugesetzte Alkaloid mit dem Cyanhydrin eine Verbindung eingeht. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieser Vorgang bestimmend für den Verlauf der optisch asymmetrischen Synthese ist.

Die interessanten Feststellungen von *Rosenthaler* und von *Bredig* und *Fiske* stützen die eben geäußerte Ansicht über die Entstehung der optisch asymmetrischen Synthesen im Pflanzenreich beim Assimilationsvorgang. Die Pflanzenzelle enthält optisch aktive Substanzen genug, welche die gleiche Rolle spielen können, wie das Emulsin bzw. die Alkaloide in den erwähnten Versuchen. Es wäre wohl denkbar, daß den Alkaloiden bei bestimmten asymmetrischen Synthesen eine ausschlaggebende Rolle zufällt.

Es ist auch die Ansicht ausgesprochen worden[3]), daß die optisch asymmetrische Synthese dadurch bewirkt werde, daß infolge unregelmäßiger Reflexion des linear polarisierten Anteils des Himmelslichtes an den Wasserflächen des Meeres zirkular polarisiertes Licht entstehen soll. Die Drehung der Polarisationsebene des Lichtes durch den Erdmagnetismus bewirkt, daß hierbei weder an einem Punkte der Erde, noch auf der ganzen Erdoberfläche gleiche Mengen beider Lichtformen entstehen. Nun ist durch *Cotton*[4]) festgestellt worden, daß optisch aktive, gefärbte Flüssigkeiten die Komponenten des zirkular polarisierten Lichtes verschieden stark absorbieren. Die eine optisch aktive Form bevorzugt rechts zirkular polarisiertes Licht und die andere das links zirkular polarisierte. Nun ist bereits hervorgehoben worden, daß nur solches Licht chemische Wirkungen entfalten kann, das absorbiert wird. Würde nun die eine Art des zirkular polarisierten Lichtes allein vorhanden sein oder doch stark überwiegen, dann könnte man sich vorstellen, daß die Synthese einer be-

[1]) Vgl. über asymmetrische Synthesen: *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 3230 (1894). — Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 87 (1898). — *W. Marckwald:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 349 und 1368 (1904). — *Alexander Mc Kenzie:* Journ. Chem. Soc. **85**. 378 (1904); **85**. 1249 (1904); **87**. 1373 (1905); **89**. 365 (1906); — *Alexander Mc Kenzie* und *Henry Wren:* Journ. Chem. Soc. **91**. 1215 (1907); **97**. 473 (1910). — Vgl. auch *K. Fajans:* Zeitschrift. f. physikal. Chemie. **73**. 25 (1910).

[2]) *G. Bredig* und *P. S. Fiske:* Biochem. Zeitschr. **46**. 7 (1912). — Vgl. ferner auch *G. Bredig* und *K. Fajans:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 752 (1908). — *K. H. Dakin:* Journ. of Physiol. **30**. 253 (1904); **32**. 199 (1905).

[3]) *A. Byk:* Zeitschr. f. physikal. Chemie. **49**. 641 (1904). — Vgl. auch über dieses Problem *Emil Erlenmeyer:* Biochem. Zeitschr. **52**. 439 (1913).

[4]) *A. Cotton:* Annal. de Chim. et Physique [VII]. 8. 347 (1896).

stimmten optisch aktiven Form begünstigt wird. Diese Hypothese würde das primäre Auftreten optisch aktiver Formen ohne bereits bestehende optisch asymmetrische Verbindungen erklären. Sie ist jedoch zurzeit experimentell noch zu wenig gestützt.

Die Bildung organischer Substanz aus Kohlensäure unter Einfügung von Wasserstoff unter Sauerstoffabspaltung ist noch von anderen Gesichtspunkten aus von allergrößtem Interesse. Wir werden bald vernehmen, daß der tierische Organismus die aus Kohlensäure und Wasser von der Pflanze aufgebauten Substanzen übernimmt und sie wieder mit Sauerstoff vereinigt. Über viele Abbaustufen herüber gelangen wir wieder zu den Ausgangsmaterialien der ursprünglichen Synthese, nämlich zu Kohlensäure und Wasser. Diese werden vom Tiere ausgeschieden und in gewissem Sinne der Pflanze wieder zur Verfügung gestellt. Die Synthese kann von neuem beginnen. Jedesmal wird Sonnenenergie in Form von chemischer Energie gespeichert. Das Tier übernimmt mit den organischen Verbindungen eine ganz bestimmte Menge Energie, die wieder vollständig frei wird, sobald die organische Verbindung restlos zu Kohlensäure und Wasser abgebaut ist. Es ist somit in letzter Linie Sonnenenergie, mit der unsere Zellen wirtschaften! Auch die Pflanze kann sich diese Energiequelle nutzbar machen, wenn sie die von ihr aufgebauten organischen Verbindungen spaltet und oxydiert.

Wir sehen einen interessanten Kreislauf von Stoff und Energie vor uns. Er ist kein im ganzen Umfang in kurzen Zeiträumen ablaufender, indem stets große Massen von Kohlen-, Wasser- und Sauerstoff für mehr oder weniger lange Zeit dem Kreislauf entzogen bleiben. Jede Pflanze und jedes Tier hält in seiner Zellsubstanz die genannten Elemente und in den genannten Verbindungen Energie zurück. Erst wenn das einzelne Individuum zugrunde geht, dann bietet sich Gelegenheit, das organische Gerüst des ganzen Zellstaates niederzureißen und auf Umwegen den Kohlenstoff, den Wasser- und Sauerstoff dem Kreislauf zurückzugeben. Die Pflanze vermag die vom Tier gebildeten Substanzen nicht direkt zu übernehmen. Ebensowenig kann ein Individuum der Pflanzenwelt organische Substanzen, die beim Tode eines anderen Individuums zur Verfügung gestellt werden, direkt verwerten. Pflanzen- und Tierreich sind hier durch das gewaltige Heer der Mikroorganismen verknüpft. Diese verhindern, daß große Massen organischer Substanz verloren gehen. Diese kleinsten Lebewesen ermöglichen erst die innigen Beziehungen zwischen Tier- und Pflanzenwelt. Sie zerlegen die Bausteine der toten Zellen und führen sie schließlich zu ihren Grundsubstanzen zurück, unter anderem zu Kohlensäure und Wasser.

Die Arbeit der Mikroorganismen reicht nicht aus, um die gewaltige Masse von organischer Substanz, die die Pflanze ununterbrochen aufbaut, schließlich wieder zu zerlegen. Gewaltige Kohlenlager[1]) erzählen uns von Leichen ungezählter Pflanzenarten. Der Kohlenstoff dieser Kohlenlager entstammt auch der Kohlensäure der Luft. Sie wird dieser wieder zugeführt, wenn die Kohle verbrannt wird. Bis das geschieht, bleiben gewaltige Mengen von Kohlenstoff dem Kreislauf entzogen. Auch ungezählte Tier-

[1]) Vgl. hierzu *Dannenberg:* Geologie der Steinkohlenlager. I. 1908; II. 1912. Gebr. Bornträger, Berlin.

leichen sind unter bestimmten Bedingungen dem Abbau durch Bakterien zum Teil wenigstens entzogen worden. Davon zeugen die großen Massen von Petroleum, die an bestimmten Stellen der Erde sich angesammelt haben.[1]) Verbrennen wir dieses, dann bilden sich Kohlensäure und Wasser. Gleichzeitig wird Energie frei. Das Licht, das uns die Flamme des Petroleums entgegenstrahlt, ist Sonnenlicht, das vor Tausenden von Jahren die Erde beschienen hat!

Große Mengen von Kohlensäure sind der Atmosphäre im Laufe der Zeit direkt, d. h. nicht auf dem Umwege der Synthese durch die Pflanzenwelt entzogen worden. Es ist dies jene Kohlensäure, die an Basen, wie Kalk und Magnesia, gebunden, am Aufbau gewaltiger Schichten der Erdrinde beteiligt ist. Wird sie durch eine stärkere Säure, z. B. durch Kieselsäure, aus ihrer Verbindung mit den erwähnten Basen verdrängt, dann kehrt sie in die Atmosphäre zurück. Sie ist damit dem Kreislauf des Kohlenstoffs und Sauerstoffs wieder eingereiht.

Dieser kurze Überblick über die Entstehung organischer Substanz in der Organismenwelt enthüllt uns interessante Wechselbeziehungen zwischen Pflanzen- und Tierreich. Wir erkennen, daß die Chlorophyll enthaltende Zelle von entscheidender Bedeutung für Sein und Nichtsein aller Organismenarten ist. Die Betrachtung des Kreislaufs der Stoffe und der Energie ergibt ebenfalls interessante Einblicke in das Werden und Vergehen in der Natur. Wir sehen, daß ein bestimmter Stoff, wie z. B. der Kohlenstoff, in ewig wechselndem Reigen bald der nichtorganisierten, bald der organisierten Welt angehört. War der Kohlenstoff eben noch Bestandteil einer organischen Verbindung, ja vielleicht am Aufbau „lebender“ Zellsubstanz beteiligt, so ist er im nächsten Augenblick schon wieder in Form der Kohlensäure der unbelebten Natur übergeben, um wieder an anderer Stelle des Kreislaufs am Aufbau von Zellen sich zu beteiligen.

Die einzelne Zelle ruht nie, solange sie Lebensfunktionen zeigt. Der ununterbrochene Wechsel in ihrem Haushalt ist charakteristisch für das Zelleben. Auch der kompliziert gebaute Organismus, den wir als einen Staat von Zellen auffassen können, befindet sich nie im Gleichgewicht. Lassen wir unseren Blick weiter schweifen auf die gesamte große Natur, dann erkennen wir unschwer, daß auch sie in ständigem Wechsel begriffen ist. Auch die unbelebte Natur ruht nicht. Überall bahnen sich Umwandlungen an. Die meisten verlaufen außerordentlich langsam. Die Zelle dagegen läßt in rascher Reihenfolge Vorgang auf Vorgang und Umwandlung auf Umwandlung folgen. Eine auch nur kurze Pause in ihrem gesamten Getriebe bedeutet meistens den Tod des Individuums. Es entstehen wieder neue Zellen, wenn seine Bestandteile, wie oben erwähnt, zerlegt sind und ein neues Lebewesen die gebildeten Bausteine übernommen hat. So geht ein Baustein und ein Element von Individuum zu Individuum. Bald gehört ein Stoff der Pflanzenwelt, bald der Tierwelt, bald der unbelebten Natur an.

Verfolgen wir einen bestimmten Stoff in seinem Kreislauf von der unbelebten Natur zur belebten, so drängt sich uns unmittelbar die Frage

[1]) Vgl. *C. Engler:* Entstehung des Erdöls. Fortschritte der Naturwissenschaften. 1. 269 (1910).

auf, wie es kommt, daß nun dieser Stoff in einer Zelle an Vorgängen teilnehmen kann, die wir als Lebenserscheinungen deuten. Wir stoßen bei dieser Fragestellung immer wieder auf die Tatsache, daß nur eine bereits vorhandene Zelle imstande ist, den zugeführten Stoff den „Lebensvorgängen" einzufügen. Mit der ersten Zelle beginnen die Rätsel. Solange es uns nicht möglich ist, im Reagenzglas aus einem Gemisch von organischen Stoffen und anorganischen Verbindungen eine lebende Zelle zusammenzufügen, so lange wird man nicht imstande sein, physikalisch und chemisch zu erklären, was eigentlich Leben ist. Wir müssen uns daher, wie schon früher betont, damit bescheiden, möglichst viele der Lebensvorgänge auf Vorgänge und Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen, die sich der unbelebten Natur ablauschen lassen.

Vorlesung V.

Kohlehydrate.

IV.

Verhalten der Kohlehydrate im tierischen Organismus. Abbau der zusammengesetzten Kohlehydrate im Darmkanal. Wirkung der Darmflora auf die Kohlehydrate.

Die Pflanzen enthalten, wie wir wiederholt hervorgehoben haben, eine gewaltige Fülle der verschiedenartigsten Kohlehydrate. Diese übernimmt der Pflanzenfresser mit seiner Nahrung. Das Gleiche gilt für den Omnivoren, wenn er Pflanzenkost als Nahrung wählt. Nur der reine Fleischfresser nimmt wenig Arten von Kohlehydraten auf, indem, wie wir schon betont haben, im tierischen Organismus diese Verbindungen an Menge und Mannigfaltigkeit zurücktreten. Die Tatsache, daß auch der Pflanzenfresser in seinen Geweben nur über relativ wenige Kohlehydratarten verfügt, trotzdem er fortwährend die verschiedenartigsten Vertreter dieser Klasse von Nahrungsstoffen, insbesondere der Gruppe der Pentosen, Methylpentosen und der Hexosen aufnimmt, zeigt ohne weiteres, daß umfassende Umwandlungen stattfinden müssen, ehe im allgemeinen die Kohlehydrate der Nahrung unseren Geweben zugeführt werden. Sie beginnen bereits im Verdauungskanal. Während wir über die Beziehungen der Stärke, des Glykogens, des Rohr-, Malz- und Milchzuckers und der einfachen Zucker, wie der Glukose, Fruktose und Galaktose zu den Kohlehydraten der tierischen Zellen recht gut unterrichtet sind, fehlt uns zurzeit noch ein vollkommen klarer Einblick in das Verhalten der großen Anzahl der übrigen Vertreter der Kohlehydrate. Wir müssen uns vorläufig damit begnügen, zum Ausdruck zu bringen, daß diese alle ohne Ausnahme einem weitgehenden Abbau im Verdauungskanal unterliegen, sofern es sich um Polysaccharide oder Glukoside handelt. Die sich bildenden Bausteine werden dann weiter verwandelt, bis sie den Körperzellen angepaßt sind. Wohl die meisten erlangen Beziehungen zum Traubenzucker. Es bestehen hier noch sehr große Lücken in unseren Kenntnissen, und es wird noch sehr vieler Arbeit bedürfen, bis wir über das Schicksal jeder einzelnen Art von Kohlehydraten lückenlos unterrichtet sind.

Wir werden uns hier mit jenen Kohlehydraten befassen, über deren Verhalten im tierischen Organismus wir genauere Kenntnisse haben. Es sind dies die Polysaccharide: Glykogen, Stärke, Zellulose und die Disaccharide Milchzucker, Maltose und Rohrzucker. Von den Monosacchariden Glukose, Fruktose und Galaktose wissen wir, daß sie normaler-

weise im Verdauungskanal, sofern sie nicht von den im Darmkanal lebenden Mikroorganismen angegriffen und verwendet werden, keinem weiteren Abbau unterliegen. Diese einfachsten Bausteine sind bereits zur Aufnahme in die Gewebe vorbereitet. Galaktose und Fruktose scheinen zuvor in Glukose umgewandelt zu werden. Diese Umlagerung vollzieht sich auch im Reagenzglase sehr leicht.[1])

Sämtliche Polysaccharide dagegen können nicht ohne weiteres zur Aufnahme in die Gewebe gelangen. Es zeigt dies ohne weiteres die folgende Tatsache. Wenn wir irgend ein Tier selbst wochenlang mit Stärke füttern, so begegnen wir trotzdem diesem Kohlehydrat nicht jenseits des Darmkanales in den Geweben. Der tierische Organismus besitzt kein der aufgenommenen Stärke identisches Polysaccharid. Das Gleiche gilt für den Rohrzucker. Selbst bei ausschließlicher Zufuhr dieses Disaccharids begegnen wir unter normalen Verhältnissen der Saccharose nicht im Blute und den Zellen des tierischen Organismus. Diese direkten Beobachtungen zeigen schon, daß offenbar die genannten Kohlehydrate vor ihrer Aufnahme durch die Darmwand einer weitgehenden Umwandlung unterliegen.

Wir kennen noch eine Methode, um diese Annahme experimentell zu prüfen. Normalerweise führen wir dem tierischen Organismus alle festen und flüssigen Nahrungsstoffe durch den Verdauungskanal zu. Wir sprechen von einer Aufnahme der Nahrung per os. Nur der Sauerstoff hat eine andere Eingangspforte, nämlich die Lungen — bei manchen Tierklassen die Kiemen und die Haut. Wir können nur durch Überschwemmung des Magendarmkanals mit einem bestimmten Nahrungsstoff unter Umständen erzwingen, daß auch noch nicht umgewandelte Stoffe zur Aufnahme gelangen. Wir überrumpeln gewissermaßen die Zellen des Verdauungskanales und verhindern, daß der Abbau vollständig durchgeführt wird.

Auf noch einfachere Weise erreichen wir den Eintritt von nicht umgewandelten Nahrungsstoffen, indem wir diese mit Umgehung des Darmkanals direkt in die Blutbahn einspritzen — intravasculäre Zufuhr — oder aber sie unter die Haut — subkutane Zufuhr — oder in die Bauchhöhle — intraperitoneale Zufuhr — bringen. Wir sprechen ganz allgemein von einer parenteralen Einverleibung[2]) der Nahrungsstoffe. Wählen wir Rohrzucker zu diesem Versuche, dann beobachten wir, daß nach ganz kurzer Zeit der Harn Rohrzucker enthält, und zwar wird fast das gesamte parenteral zugeführte Disaccharid durch die Nieren — die Bereitungsstätten des Harnes — ausgeschieden.[3]) Offenbar liegt dieser Entfernung des Rohrzuckers aus dem Organismus und insbesondere aus dem Blut die Tatsache zugrunde, daß die Körperzellen mit dem Rohrzucker als solchem nichts anzufangen wissen.

[1]) Vgl. hierzu S. 37.

[2]) Der Ausdruck „parenteral" stammt von *Carl Oppenheimer: Hofmeisters* Beiträge. **4**. 267 (1903).

[3]) Vgl. hierzu *E. Weinland:* Zeitschr. f. Biol. **47**. 279 (1907). — *E. Abderhalden (Carl Brahm, G. Kapfberger, E. Rathsmann, F. Wildermuth, L. Grigorescu):* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **64**. 529 (1910); **69**. 23 (1910); **71**. 367 (1911); **90**. 388, 419 (1914). — Vgl. auch *Fritz Voit:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **58**. 523 (1897). — *Lafayette B. Mendel* and *Philip H. Mitchell:* Amer. Journ. of Physiol. **14**. 239 (1905). — *Walter Brasch:* Habilit.-Schrift. München. R. Oldenbourg. 1907. — *Lafayette B. Mendel* and *Israel S. Kleiner:* Amer. Journ. of Physiol. **26**. 396 (1910). — *Ernst Heilner:* Zeitschr. f. Biol. **56**. 75 (1911). — Ferner *Emil Abderhalden:* Die Abderhaldensche Reaktion. 5. Auflage, J. Springer, 1922.

Wir wollen nun, nachdem wir festgestellt haben, daß per os aufgenommene Polysaccharide nicht als solche jenseits der Darmwand auftreten, uns die Frage vorlegen, was mit diesen im Verdauungskanal geschieht. Zunächst kommen die aufgenommenen Nahrungsstoffe in der Mundhöhle mit dem Speichel, dem Sekret der verschiedenen Speicheldrüsen in Berührung. Die Nahrung wird, wie man sich ausdrückt, eingespeichelt. Die innige Vermengung mit dem Speichel wird durch den Kauakt herbeigeführt. Die Zähne zerkleinern die Nahrung. Dabei werden Zellen eröffnet und ihr Inhalt der Einwirkung des Speichels ausgesetzt. Wenn wir in der Tierreihe die Gestalt der Zähne und ferner die Ausbildung des Kiefergelenkes genau verfolgen, dann erkennen wir ohne weiteres die innige Anpassung an die Art der aufgenommenen Nahrung. Die Herbivoren haben Zähne mit mächtigen Mahlflächen. Die Pflanzennahrung muß zerrieben werden, sollen die von Zellulose umschlossenen Zellen ausgiebig eröffnet werden. Der Karnivore zerschneidet und zerreißt seine an und für sich zum großen Teil weiche Nahrung. Beim Omnivoren finden wir die Merkmale des reinen Herbivoren- und Karnivorengebisses vereinigt. Beim Herbivoren gestattet das Kiefergelenk ausgiebige seitliche Bewegungen. Sie sind beim Omnivoren beschränkt und beim Karnivoren so gut, wie ausgeschlossen.

Der Speichel hat verschiedene Funktionen. Eine davon ist das Schlüpfrigmachen des Bissens, damit er ohne Widerstand durch die Speiseröhre in den Magen gleiten kann. Der Speichel ist ferner imstande, manche Polysaccharide zu spalten.

Zur Feststellung der Wirkung irgend eines in den Darmkanal sich ergießenden Sekretes stehen uns verschiedene Methoden zur Verfügung. Einmal können wir einzelne Nahrungsstoffe verfüttern und dann nach gewisser Zeit die Tiere tôten und den Inhalt bestimmter Teile des Darmkanales untersuchen und seine Bestandteile mit dem verfütterten Materiale vergleichen. Oder wir legen an bestimmten Abschnitten des Darmkanales Öffnungen an, so daß das Darmrohr in Verbindung mit der Außenwelt steht. Wir sprechen von der Bildung einer Fistel. Wir halten diese gewöhnlich verschlossen und öffnen sie nur, wenn wir den Inhalt des betreffenden Darmabschnittes herauslassen wollen. Eine solche Fistel würde rasch zuwachsen, wenn man nicht eine sogenannte Kanüle einheilen lassen würde. Diese stellt ein Rohr dar, das auf beiden Seiten umgebogene Ränder besitzt. Der eine dieser Ränder ruht auf der Schleimhaut des Darmrohres, der andere auf der äußeren Haut.

Die Fisteln können wir auch dazu benützen, um in das Darmrohr sich ergießende Sekrekte aufzufangen. Diese lassen wir dann außerhalb des tierischen Organismus im Reagenzglas auf beliebige Nahrungsstoffe einwirken. Wir stellen fest, ob eine Änderung eintritt und, falls eine solche erfolgt, welcher Art sie ist. Die gemachten Beobachtungen vergleichen wir dann mit den bei der Untersuchung des Darminhaltes gemachten Befunden, wobei wir natürlich Darmabschnitte wählen, in denen das gleiche Sekret seine Wirkung entfaltet, dessen Einfluß auf bestimmte Nahrungsstoffe wir untersucht haben. Es ist dies eine weitere Methode, um die Wirkung eines bestimmten Sekretes auf einzelne Verbindungen zu verfolgen.

Beim Speichel liegen die Verhältnisse sehr einfach, weil er sich in den Anfangsteil des Darmrohres ergießt. Wir können ihn leicht gewinnen

und ferner das zerkaute, eingespeichelte Produkt direkt aus der Mundhöhle entfernen. Wenn wir Kleister[1]), d. h. Stärke, die wir mit Wasser erwärmt haben, in den Mund nehmen, ihn kauen und dann nach etwa 5 Minuten wieder ausspucken, dann beobachten wir, daß das Gemisch nach Zusatz von Alkali und Kupfersulfat beim Erhitzen deutliches Reduktionsvermögen zeigt. Vor dem Einführen des Kleisters in die Mundhöhle ist er auf die Fähigkeit zu reduzieren untersucht worden. Ein Reduktionsvermögen war nicht nachweisbar. Der Kleister färbte sich mit Jodjodkaliumlösung intensiv blau. Nach längerem Verweilen in der Mundhöhle finden wir überhaupt keine Blaufärbung mehr, es zeigen sich vielmehr rotviolette bis rotbraune Farbtöne.

Wir schließen aus diesen Beobachtungen, daß der Kleister verändert worden ist. Alles spricht dafür, daß eine Spaltung erfolgt ist. Das kompliziert gebaute Molekül ist in einfachere Bruchstücke zerlegt worden. Es kommt das ganze Gemisch der Abbaustufen zur Beobachtung. Gegen diese Deutung des erhobenen Befundes läßt sich ein gewichtiger Einwand erheben. In der Mundhöhle ist Speichel zum Kleister getreten. Dieser könnte selbst reduzierende Stoffe enthalten und auch bewirken, daß die Jodreaktion der Stärke verändert wird. Um diesen Einwand auf seine Berechtigung zu prüfen, sind Kontrollversuche notwendig. Wir sammeln eine größere Menge Speichel. Die gesamte Menge teilen wir, nachdem wir ihn gut vermischt haben, in vier gleiche Teile. Einen Teil prüfen wir auf reduzierende Stoffe. Es tritt keine Reduktion ein. Einen anderen Teil der Speichelflüssigkeit lassen wir auf Kleister einwirken. Wir stellen sofort nach erfolgter Vermischung mit einer kleinen Probe des Gemisches die Jodreaktion an und überzeugen uns, daß eine schöne Blaufärbung erfolgt. Nun stellen wir Speichel und Kleister in den Brutschrank. Es ist dies ein abgeschlossener, gegen Wärmeverluste geschützter Raum, der beständig auf 37° erwärmt ist. Von Zeit zu Zeit entnehmen wir Proben und prüfen auf Reduktionsvermögen und stellen die Jodreaktion an. Wir beobachten, daß nach einiger Zeit reduzierende Substanzen auftreten. Das Reduktionsvermögen nimmt mit der Dauer der Einwirkung des Speichels zu. Ferner, beobachten wir, daß mit der Zunahme des Reduktionsvermögens die Jodreaktion Farben zeigt, die darauf hinweisen, daß Dextrine enstanden sind.

Die vierte Speichelportion endlich erhitzen wir für kurze Zeit auf 100°. Dann setzen wir sie zu Kleister und bringen das Gemisch in den Brutschrank. Es tritt kein Reduktionsvermögen auf. Die gleich stark bleibende Jodreaktion läßt darauf schließen, daß die Stärke nicht verändert worden ist.

Zu einem weiteren Versuche verwenden wir nichtgekochten Speichel und unveränderte Stärkekörner. Wir stellen fest, daß der Speichel nur sehr langsam einwirkt. Wir können diesen Versuch auch unter dem Mikroskop vornehmen. Wir sehen, wie das geschichtete Stärkekorn allmählich „angefressen“ wird. Es tritt Verflüssigung bestimmter Teile des Kornes auf.

Diese Beobachtungen zeigen uns, daß das gequollene Stärkekorn viel leichter vom Speichel zerlegt wird, als das genuine Korn. Ganz die gleiche Feststellung können wir machen, wenn wir eine Scheibe einer rohen

[1]) Vgl. hierzu S. 58.

Kartoffel mit Speichel zusammenbringen und gleichzeitig eine gekochte Kartoffelscheibe genau gleich behandeln. Während die erstere noch fast unverändert ist, hat die gekochte Kartoffelscheibe nach kurzer Zeit ihre Stärkekörner ganz eingebüßt.[1]) Sie sind zu Dextrinen und noch tieferen Abbaustufen zerlegt worden.

Die erwähnten Beobachtungen führen zum Schlusse, daß im Speichel ein Stoff vorhanden sein muß, der imstande ist, Stärke zu spalten. Er muß durch hohe Temperatur so verändert werden, daß er unwirksam wird. Es geht dies daraus hervor, daß der gekochte Speichel Stärke nicht mehr angreift. Dieser eigenartige Stoff gehört seinem ganzen Wesen nach zu den Fermenten. Er hat den Namen Diastase erhalten.[2]) Da dieses Ferment Stärke=Amylum hydrolytisch zerlegen kann, bezeichnet man die Diastase auch als amylo-lytisches Ferment. Es sei gleich hier bemerkt, daß dieses Ferment auch im Dünndarm vorkommt und ferner offenbar in allen Zellen des tierischen und auch des pflanzlichen Organismus enthalten ist. Weitere Studien haben ergeben, daß die Diastase nicht nur durch hohe Temperaturen unwirksam gemacht wird, sondern daß ihre Wirksamkeit in hohem Grade von der Reaktion der Umgebung, in der sie wirken soll, abhängig ist. Sie wirkt am besten bei schwach alkalischer bis neutraler Reaktion. Sehr empfindlich ist sie gegen Säuren oder, besser ausgedrückt, gegen H-Ionen.

Nachdem man erkannt hatte, daß der Speichel ein amylolytisches Ferment enthält, hat man festzustellen versucht, auf welche Art der Abbau der Stärke zustande kommt. Man fand, daß er ein hydrolytischer ist und über Dextrine führt. Frühzeitig werden auch schon einfachere Spaltstücke und vor allem auch Traubenzuckermoleküle frei. Von gut definierten Abbaustufen ist neben der Glukose die Maltose[3]) zu nennen. Sie wird durch ein besonderes Ferment, die Maltase[4]), in zwei Moleküle Traubenzucker zerlegt. Ferner ist es geglückt, kristallisierte Hexa- und Tetraamylose unter den Abbaustufen nachzuweisen.[5]) Die gleiche oder doch sehr ähnliche Art des Abbaues kann man herbeiführen, wenn man verdünnte Säure auf Stärke einwirken läßt und dafür sorgt, daß die einzelnen Zwischenstufen langsam zum weiteren Abbau gelangen.

Mit der Feststellung, daß Speichel Stärke zerlegt, ist bereits gezeigt worden, daß in der Mundhöhle die Verdauung einsetzt. Es fragt

[1]) Beim Pflanzenfresser ist die Ausnutzung der rohen Stärke eine sehr gute. Während Schweine diese nur zu 94% ausnutzen (gekochte Stärke wird zu 99% verwertet), ist beim Wiederkäuer die Ausnutzung beider Arten von Stärke gleich gut. Vgl. u. a. *W. Völtz:* Landwirtsch. Jahrb. **50**. 455 (1917); Zeitschr. f. Spiritusindustrie. **40**. 167 (1917).

[2]) Die Diastase des Speichels ist auch Ptyalin genannt worden. Es ist besser, diese Bezeichnung nicht zu verwenden, weil bis jetzt keine Beobachtung vorliegt, die beweist, daß die Diastase des Speichels eine andere ist, als die des Pankreassaftes und der Tier- und Pflanzenzellen überhaupt.

[3]) Vgl. *J. Seegen:* Zentralbl. f. med. Wissensch. **14**. 849 (1876) und *Pflügers* Archiv. **19**. 106 (1879). — Ferner *Otto Nasse: Pflügers* Archiv. **14**. 473 (1877). — *Musculus* und *v. Mering:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 395 (1877/78); **2**. 403 (1878/79); **4**. 93 (1880). — *v. Mering:* Ebenda. **5**. 185 (1881). — *Horace T. Brown* und *John Heron: Liebigs* Annalen. **199**. 165 (1879); **204**. 228 (1880). — *E. Külz* und *J. Vogel:* Zeitschr. f. Biol. **31**. 108 (1895).

[4]) *M. C. Tebb:* Journ. of Physiol. **15**. 421 (1894). — *Hamburger: Pflügers* Archiv. **60**. 543 (1885).

[5]) Vgl. S. 59 und 63.

sich nun, ob auch andere Kohlehydrate durch Speichel gespalten werden. Rohrzucker und Zellulose werden nicht angegriffen, wohl aber Glykogen. Dieses Polysaccharid des tierischen Organismus wird auch durch ein zur Gruppe der Diastase gehörendes Ferment stufenweise zerlegt. Es entstehen Dextrine, Maltose und Glukose.

Wie es scheint, kommt nur der Omnivore dazu, Stärke und Glykogen zu zerlegen, indem den reinen Karnivoren eine Diastase des Speichels ganz zu fehlen scheint.[1]) In der Tat spielt beim Karnivoren die Kohlehydratverdauung durch den Speichel lange keine so bedeutungsvolle Rolle, wie beim Omnivoren und vor allem beim Herbivoren. Das Glykogen ist viel leichter angreifbar, als das genuine Stärkekorn. Außerdem nimmt der Karnivore weniger Kohlehydrate auf, als der Herbivore. Dazu kommt eine große Erschwerung der Ausnutzung der Kohlehydrate der Pflanze durch die Zellulose, die den Zellinhalt einhüllt. In der Zellulose haben wir früher schon ein Polysaccharid kennen gelernt, das außerordentlich widerstandsfähig ist.[2]) Wir können hier schon erwähnen, daß der tierische Organismus von sich aus über keine Stoffe verfügt, um die Zellulose aufzuschließen. Dem Pflanzenfresser würden nicht nur die Kohlehydrate des von Zellulose umgebenen Zellinhaltes verschlossen bleiben, sondern auch seine übrigen Bestandteile, wenn er nicht über besondere Einrichtungen und Hilfsmittel verfügen würde, um die Zellulosewand zu durchbrechen.

Eine Maßnahme zur Eröffnung von Pflanzenzellen haben wir bereits kennen gelernt, nämlich die gründliche Zermahlung der Nahrung mittelst besonders eingerichteter Mahlzähne. Es sind noch andere Einrichtungen getroffen, um die Ausnutzung der Pflanzennahrung zu einer möglichst günstigen zu gestalten. So besitzen manche Vogelarten einen Kropf, in dem die aufgenommenen Körner bei Körpertemperatur aufgeweicht werden. Es kommt hierbei ohne Zweifel noch ein anderes Moment zum Ausdruck. Die aufgenommenen Nahrungsmittel bestehen aus Zellen. Diese enthalten Fermente aller Art, die im Kropf zum Teil wenigstens ihre Wirkung entfalten und den Abbau in die Wege leiten können.[3]) Die feuchte Wärme des Kropfes begünstigt ohne Zweifel die Wirkung dieser Zellfermente. Bei manchen Vögeln sehen wir ferner, daß ein Magenteil, der sog. Muskelmagen, so eingerichtet ist, daß in ihm Körner usw. zermahlen werden können. Besonders großartige Anpassungen an die Pflanzennahrung finden wir beim Wiederkäuer. Er besitzt vier Magenabteilungen. Davon ist nur eine eigentlicher Magen. Die drei übrigen Abschnitte gehören ihrer Funktion nach noch zur Mundhöhle. Die Bissen werden bei den Wiederkäuern gut zermahlen und eingespeichelt verschluckt und gelangen in den sogenannten Vormagen, auch Pansen genannt. Die ganz flüssigen Anteile sammeln sich hauptsächlich im Netzmagen = Retikulum. Im Pansen wirkt nun feuchte Wärme auf die verschluckten Bissen ein. Das ganze Material unterliegt einem Mazerationsvorgang. Ungezählte Mikroorganismen wirken mit, um die Zellulose einzuschmelzen. Auch können die Fermente der Nahrung von innen heraus den

[1]) *Bidder* und *Schmidt:* Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. 14 (1852). — *Claude Bernard:* Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides des l'organisme. II. 249 (1859). — *Lafayette B. Mendel* and *Frank P. Underhill:* The Journ. of Biological Chemistry. 3. 135 (1907).

[2]) Vgl. S. 61.

[3]) *Ellenberger:* Skandin. Archiv f. Physiol. 18. 306 (1906). — *P. Bergmann:* Ebenda. 18. 119 (1906).

Abbau der Zellbestandteile fördern. Ferner wirkt der verschluckte Speichel weiter. Die schon etwas erweichte Masse wird nun nochmals in die Mundhöhle befördert. Es beginnt das Wiederkauen. Wieder wird alles zermahlen und nochmals innig mit Speichel vermischt. Ist auch jetzt der Bissen noch nicht genügend zerkleinert, dann wird er wieder dem Vormagen übergeben. Er steigt dann später nochmals auf. Bildet jedoch der Bissen nunmehr eine halbweiche Masse, dann wird er durch eine außerordentlich interessante Einrichtung direkt dem Blättermagen = Psalterium (Omasus) und von da dem eigentlichen Magen, dem Labmagen, Abomasus, zugeführt. Die Speiseröhre setzt sich nämlich. in einen Kanal, genannt Schlundrinne, fort. Dieser leitet die Bissen bis zum Blättermagen. Das Rohr ist in Wirklichkeit kein vollkommen geschlossenes. Es bildet sich nämlich dadurch, daß die Ränder einer flachen Rinne sich erheben und so ein Rohr herstellen. Erschlaffen diese, dann haben wir wieder die flache Rinne und der Ösophagus hört mit der Einmündung in den Pansen auf. Es kann somit die Speiseröhre ihren Inhalt bald nur in den Vormagen und den Netzmagen ergießen, bald reicht sie bis zum Blättermagen. Man kann sich auch vorstellen, daß die Speiseröhre einst bis zum eigentlichen Magen ein geschlossenes Rohr bildete, und daß dann um ihr Ende Aussackungen sich gebildet haben, in die die Wand der Speiseröhre mit einbezogen wurde.

Auch bei anderen Herbivoren als den Wiederkäuern finden wir Vorrichtungen, die ohne Zweifel bezwecken, daß einerseits die Zellulose möglichst weitgehend aufgeweicht wird und gleichzeitig der Speichel möglichst lange seine Wirkung entfalten kann. So ist z. B. beim Pferde der Magen ganz scharf in zwei Abschnitte geteilt. Nur diejenige Hälfte des Magens besitzt eine richtige Schleimhaut mit Drüsen. die mit dem Duodenum in Verbindung steht. Der Teil des Magens, in den die Speiseröhre mündet, ist seinen ganzen Einrichtungen und Funktionen nach als eine Mazerationskammer aufzufassen. Er stellt eine primitivere Einrichtung mit gleichem Zweck, wie die drei ersten Abteilungen des Wiederkäuermagens, dar.

Selbst bei denjenigen Tieren, bei denen der Magen anatomisch nicht in verschiedene Teile zerlegt ist, findet sich eine wichtige Einrichtung, um dem Speichel noch für längere Zeit seine Wirkung zu belassen. Um diese zu verstehen, müssen wir hervorheben, daß die Magenschleimhaut Drüsen besitzt. die den sogenannten Magensaft absondern. Dieser ist vor allem dadurch ausgezeichnet, daß er stark sauer reagiert. Er enthält freie Salzsäure. Nun ist, wie schon hervorgehoben wurde, die saure Reaktion unverträglich mit der Wirksamkeit der Diastase. Würden nun die verschluckten Bissen sofort mit Magensaft durchtränkt werden, dann wäre die Wirkung des Speichels auf die oben erwähnten Polysaccharide und ihre Abbaustufen mit einem Schlage aufgehoben. Die genauere Verfolgung des Verhaltens der durch den Ösophagus dem Magen zugeführten Bissen hat nun gezeigt, daß die zu verschiedenen Zeiten verschluckten Bissen sich in der Weise schichten, daß die zuletzt in den Magen gelangten zentral von den vorher aufgenommenen zu liegen kommen.[1]) Nicht alle Teile des

[1]) *Ellenberger: Pflügers* Archiv. **114**. 93 (1906). — *P. Grützner: Pflügers* Archiv. **106**. 463 (1905). — *Arthur Scheunert: Pflügers* Archiv. **169**. 201 (1917). — *A. Scheunert* und *Fritz Kiok:* Ebenda. **193**. 16 (1922). — *Emil Abderhalden* und *Ernst Wertheimer:* Ebenda. **194**. 168 (1922).

Mageninhaltes werden gleichzeitig von Magensaft durchtränkt, vielmehr dauert es einige Zeit, bis auch die von der Magenwand abgelegeneren Mageninhaltsanteile mit ihm in Berührung kommen. Die der Magenwand zunächst gelegenen Nahrungsschichten werden vom Magensaft zuerst verdaut und dabei verflüssigt. Es entsteht sogenannter Chymus. Dieser wird durch den Pförtner, den Pylorus, ins Duodenum entlassen. Dadurch rücken neue Schichten des Mageninhaltes in den Bereich der Magensaftwirkung, bis schließlich der Speicheldiastase die Bedingungen zur Wirkung ganz entzogen werden.

Überlegt man sich diese Verhältnisse genau, dann ergibt sich von selbst, daß man über den Umfang der Verdauung der Stärke und des Glykogens und ihrer Abbaustufen durch die Speicheldiastase keine genaueren Angaben machen kann. Er ist gewiß außerordentlich großen Schwankungen unterworfen. Es kommt in Betracht, wie intensiv die Einspeichelung war, wie lange der Bissen in der Mundhöhle verweilte, wie weit bei Aufnahme von Pflanzennahrung die Zellulosewände zermalmt und aufgeweicht waren und endlich, wie lange es dauert, bis der Mageninhalt durchsäuert ist. Alles in allem ist die Kohlehydratverdauung durch den Speichel nur als eine vorbereitende aufzufassen. Je umfassender sie ist, um so mehr wird die Verdauung im Dünndarm erleichtert und abgekürzt. Sie arbeitet dieser vor.

Wir haben bereits festgestellt, daß die Mundverdauung mittelst des Speichels teils in besonders organisierten Magenabschnitten, teils ohne solche durch die Art der Ablagerung der dem Magen zugeführten Bissen im Magen noch längere Zeit fortdauern kann. Es fragt sich nun, ob der Magen nicht auch eine eigene, d. h. durch von seiner Schleimhaut mit ihren Drüsen hervorgebrachte Stoffe bewirkte Verdauung von Kohlehydraten hat. Es ist dies nicht der Fall.[1]) Der Magen gibt keine auf Kohlehydrate eingestellten Fermente ab. Dagegen kommt der schon erwähnten Salzsäure eine gewisse Bedeutung zu, indem diese stark genug ist, um z. B. Stärke, Dextrine, Rohrzucker usw. zu spalten. Doch spielt diese Hydrolyse quantitativ kaum eine Rolle.

Aus dem Magen gelangt der Speisebrei, der Chymus, zunächst in das Duodenum, um sich dann von hier aus in ganz dünner Schicht über den ganzen Dünndarm mit seiner durch Zotten stark vergrößerten Oberfläche auszubreiten. Hier im gesamten Dünndarm setzt die Verdauung der Kohlehydrate ganz umfassend ein. Der Speisebrei enthält je nach der Art der aufgenommenen Nahrung noch verschiedene zusammengesetzte Kohlehydrate nebst ihren Abbaustufen. Wir treffen auf noch unangegriffene Stärke, wenn solche zur Aufnahme gelangte. Das Glykogen ist beim Karnivoren, da er keine Speicheldiastase zu besitzen scheint, ebenfalls noch unabgebaut. Wir müssen ferner beim Herbivoren und Omnivoren noch große Mengen von Zellulose erwarten, da, wie schon betont worden ist, der tierische Organismus von sich aus dieses Polysaccharid nicht zerlegen kann. Ferner müssen wir noch eines Disaccharids gedenken, das

[1]) Nach *F. Bengen* und *G. Haane: Pflügers* Archiv. **106**. 267 (1904) liefert der Magen des Schweines ein diastatisches Ferment, ferner soll nach *H. Friedenthal:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 383 (1899) im Magensaft des Hundes ein bei saurer Reaktion wirksames diastatisches Ferment enthalten sein. Diese Angaben bedürfen dringend der Nachprüfung!

zwar normalerweise bei den Tieren nur während eines kurzen Lebensabschnittes aufgenommen wird, nämlich des Milchzuckers. Er wird mit der Milch während der Säuglingsperiode zugeführt. Nur der Mensch und manche Haustiere nehmen auch später noch Milch auf. Der Milchzucker wird erst im Dünndarm gespalten.

Zunächst unterliegen die Nahrungsstoffe dem von den Drüsen des Duodenums hervorgebrachten Safte. Dazu kommt dann das von der Pankreasdrüse abgegebene Sekret. Endlich wirken jene Abscheidungen, die von den ungezählten Drüschen der gesamten Dünndarmschleimhaut geliefert werden, auf den Chymus ein. Man hat die Wirkung des Pankreassaftes und diejenige der Sekrete all der genannten Drüschen für sich studiert. Man nennt ihre Absonderung kurz Darmsaft. Der Pankreassaft enthält eine oder mehrere Diastasen, d. h. amylolytische Fermente. Stärke und Glykogen werden in der gleichen Weise gespalten, wie von der Diastase des Speichels. Niemand weiß, ob nur eine bestimmte Diastase wirksam ist oder, ob nicht für bestimmte Stärkearten und ihre Komponenten und insbesondere auch für das Glykogen besondere Diastasen in Wirkung treten. Manches spricht dafür, daß es auf bestimmte Dextrine eingestellte Fermente gibt. Bekannt ist die Maltase, die Maltose hydrolysiert. Sie findet sich im Pankreas- und Darmsaft.

Im Pankreassaft ist auch ein Ferment gefunden worden, das den Milchzucker in Glukose und Galaktose zerlegt. Man hat es Laktase genannt. Es verschwindet einige Zeit nach Aufhören der Milch- bzw. Milchzuckerzufuhr. Interessanterweise tritt die Laktase wieder im Darmkanal auf, wenn man wieder Milch zuführt.[1])

Dem Pankreassaft scheint ein auf Rohrzucker eingestelltes Ferment zu fehlen. Dafür findet sich ein solches im Darmsaft. Man hat es Saccharase genannt oder auch Invertin. Der letztere Name erinnert an die Bezeichnung Invertzucker.[2]) Der Name Saccharase steht in Beziehung zum Namen Saccharose, Rohrzucker. Diese Art der Benennung der Fermente hat den großen Vorzug, daß sie sofort an das Substrat erinnert, das vom betreffenden Fermente verändert wird.

Der Darmsaft enthält ferner amylolytisch wirkende Fermente und auch Laktase. Er kann somit den Pankreassaft ergänzen, ja sogar ersetzen.

Wir erkennen aus der gegebenen Darstellung, daß im Darmkanal auf die verschiedenen Kohlehydrate unserer Nahrung eingestellte Fermente vorhanden sind. Sie vermögen, die aus mehreren Bausteinen bestehenden Kohlehydrate vollständig in ihre einfachsten Bausteine zu zerlegen. Nur die Zellulose widersteht den Fermenten des Verdauungskanals.[3]) Nun

[1]) *E. Weinland:* Zeitschr. f. Biol. **38**. 607 (1899); **40**. 386 (1900). — *F. A. Bainbridge:* Journ. of Physiol. **31**. 98 (1905). — Vgl. auch *R. H. Aders Plimmer:* Journ. of Physiol. **34**. 93 (1906); **35**. 20 (1906/07). — *J. Ibrahim* und *L. Kaumheimer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 287 (1909). — *R. Bompiani:* Arch. de Farmacol. sperim. **19**. 423 (1915).

[2]) Vgl. hierzu S. 48.

[3]) Interessanterweise verfügt die Weinbergschnecke im Magensaft über Fermente, die Zellulose lösen. Auch mit Leberpankreasextrakt dieses Tieres wurde Abbau von Zellulose beobachtet. Vgl. *W. Biedermann* und *P. Moritz: Pflügers* Archiv. **73**. 219 (1898); *E. Müller:* Ebenda. **83**. 619 (1901). — *D. H. Bierry* und *J. Giaja:* Biochem. Zeitschr. **40**. 370 (1912) haben Leberpankreassaft von Helix pomatia auf Mannane und Galaktane einwirken lassen. Es erfolgte ein Abbau. Auch der Magendarmsaft des Flußkrebses greift diese Polysaccharide an. Im Pflanzenreich sind Fermente, die die verschiedensten Polysaccharide zerlegen können, sehr verbreitet.

hat aber die Erfahrung gezeigt, daß die Herbivoren die Zellulose ganz gut verwerten können[1]), ja im Verdauungskanal der Wiederkäuer werden sogar schwach oder mäßig verholzte Zellwände in weitgehendem Maße abgebaut.[2]) Auch für die Omnivoren ist die Zellulose kein wertloser Ballast. Der Karnivore dagegen vermag die Zellulose gar nicht auszunutzen.[3]) Sie ist ihm ganz ungewohnt. Er erhält ja normalerweise dieses Polysaccharid nie und ist deshalb in keiner Weise auf sie eingerichtet.

Der tierische Organismus zeigt die Art seiner Nahrung nicht nur in der Organisation seines Gebisses an und ferner in der Ausbildung seines Magens, sondern auch durch den Bau seines Darmkanales. Vor allem fällt auf, daß der reine Herbivore den längsten Dünndarm aufweist. Den kürzesten finden wir beim Karnivoren. Der Omnivore nimmt eine Mittelstellung ein. Der lange Darm ist der Aufschließung der Zellulose angepaßt.[4]) Eine besondere Bedeutung kommt bei manchen Tieren (z. B. Pferd, Kaninchen) dem Coecum für die Zellulosezerlegung zu.[5]) Diese erfolgt interessanterweise unter Vermittlung kleinster Lebewesen. Es sind dies Bakterien eigener Art, die den Dünndarm bevölkern. Die Zahl ihrer Arten ist erheblich. Man hat die ganze Mikroorganismenwelt auch kurz als Darmflora bezeichnet. Sie lebt auf Kosten der zugeführten Nahrungsstoffe. Die kleinsten Lebewesen vermehren sich, führen ihren eigenartigen, unseren Körperzellen ganz fremden Stoffwechsel durch, scheiden fremdartige Stoffwechselprodukte aus und gehen schließlich auch zugrunde. Die Mikroorganismen, die unseren Darm bewohnen, schädigen uns durch Wegnahme von Nahrungsstoffen und liefern ohne Zweifel manches Stoffwechselprodukt, das für unsere Körperzellen nicht gleichgültig ist. Dafür nützen sie uns dadurch, daß sie den Abbau der Zellulose in die Wege leiten.

Setzt man Darmsaft ohne weiteres zu Zellulose, so beobachtet man nach einiger Zeit, daß sie verändert wird. Sie geht schließlich in Lösung.[6]) Es entstehen allerlei Abbauprodukte, u. a. niedrige Fettsäuren (Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure), Kohlensäure und ferner Methan.[7]) Wird jedoch der Darmsaft vor der Einwirkung auf die Zellulose sorgfältig von Bakterien befreit — durch Filtration durch ein *Berkefeld*-Filter —, dann vermag er

---

[1]) Vgl. u. a. *W. Henneberg* und *F. Stohmann:* Beiträge zu einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer. Braunschweig 1860 und 1864; Zeitschr. f. Biol. **21**. 613 (1885). — *r. Knieriem:* Ebenda. **21**. 67 (1885). *H. Weiske, B. Schulze* und *E. Flechsig:* Ebenda. **22**. 373 (1886). — *F. Wolff:* Landwirtsch. Jahrb. **49**. Supp. III (1887). — *N. Zuntz: Pflügers* Archiv. **49**. 477 (1891).

[2]) Vgl. *G. Haberlandt* und *N. Zuntz:* Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. **41**. 686 (1915). — Vgl. auch *G. Haberlandt:* Mikroskopische Untersuchungen über Zellwandverdauung. Gebr. Borntträger, Berlin 1918.

[3]) Vgl. u. a. *H. v. Hösslin:* Zeitschr. f. Biol. **54**. 395 (1910). — *A. Scheunert* und *E. Loetsch:* Biochem. Zeitschr. **20**. 10 (1909); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **65**. 219 (1910). — *H. Lohrisch:* Ebenda. **69**. 143 (1910).

[4]) Füttert man aus einem Wurf Kaninchen einen Teil ausschließlich mit Milch und einen anderen mit Heu, dann zeigt es sich, daß die auf die letztere Art ernährten Tiere einen bedeutend längeren Dünndarm besitzen als die mit Milch gefütterten.

[5]) *N. Zuntz:* Zentralbl. f. Physiol. **19**. 581 (1905). — *W. Ustjanzew:* Biochem. Zeitschrift. **4**. 154 (1907).

[6]) Vgl. z. B. *Viktor Hofmeister:* Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Heilkunde. **11**. Heft 1/2 (1885).

[7]) Vgl. u. a. *W. Ellenberger, A. Scheunert, W. Grimmer* und *A. Hopffe:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **96**. 236 (1915).

diese nicht anzugreifen.[1]) Zellulose abbauende Bakterienarten sind aus dem Verdauungsschlauch von Herbivoren isoliert und für sich gezüchtet worden.[2])

Die Mikroorganismen spielen in der Natur eine sehr wichtige Rolle. Sie vermitteln die Beziehungen zwischen vorhandenen Individuen und der Nachwelt. Stirbt ein Individuum, dann stellen sie sich in großer Zahl ein. Eine Art arbeitet der anderen vor, bis schließlich der ganze kunstvolle Bau all der ungezählten Zellarten der Leiche zerstört ist. Aus den verbleibenden Trümmern blüht neues Leben empor, indem zunächst Pflanzen sich ihrer bedienen, um von neuem Zellen aufzubauen. Dann folgt das Tier, das die eben erblühte Pflanze verzehrt und so den Kreislauf des Lebens fortsetzt. Nun dringen diese Pioniere des Lebens in unseren Verdauungskanal ein und vollziehen auch da ihre Abbautätigkeit. Manche der hier vorhandenen Zelltrümmer werden von ihnen weitgehend zerlegt. Mancher wertvolle Baustein wird unseren Zellen vorenthalten, weil Bakterien ihn so verändern, daß er für unsere Gewebszellen nicht mehr verwertbar ist. In vielen Fällen geht der Abbau so weit, daß die synthetischen Fähigkeiten der tierischen Zelle nicht ausreichen, um die Trümmer wieder zusammenzuzimmern. Für den Karnivoren ist die Darmflora wohl kaum von Nutzen, dagegen sind sie dem reinen Herbivoren ganz unentbehrlich. Nicht nur würde er große Mengen kostbaren Materiales mit der Zellulose verlieren, sondern außerdem noch viele von dieser eingeschlossene Substanzen. Die gleichen Gesichtspunkte gelten auch für die Omnivoren, nur kann sich dieser im Notfall seinen Nahrungsbedarf zum größeren Teil aus animalischer Nahrung decken.

Es ist noch nicht klargelegt, wie sich das Wechselspiel zwischen der Darmflora und den Körperzellen vollzieht. Wir können uns etwa folgendes Bild davon machen. Zunächst wird die Zellulose durch von bestimmten Bakterien hervorgebrachte Fermente gespalten. Es entstehen lösliche Abbaustufen, die man etwa den Dextrinen vergleichen kann. Nun greifen wahrscheinlich Fermente in den weiteren Abbau ein, die im Darmsaft und vielleicht auch im Pankreassaft enthalten sind. Wir erhalten Traubenzucker, ferner auch Zellobiose.[3]) Diese wird dann durch die Wirkung eines besonderen, von bestimmten Bakterienarten gebildeten Fermentes, Zellobiase genannt[4]), in zwei Moleküle Traubenzucker zerlegt. Diese Bruchstücke werden resorbiert. Manche Dextrine und tieferen Abbaustufen werden jedoch von bestimmten Bakterienarten in anderer Richtung abgebaut. Es entstehen die genannten Fettsäuren und ferner Kohlensäure und Methan. Es gehen durch die Bildung der letzteren beiden Produkte immer gewisse Mengen der Zellulosebausteine für den Wirt verloren.

Leider kann man den Abbau der Zellulose durch die Darmflora außerhalb des Darmes nicht gut in allen Teilen nachahmen. Es fehlt nämlich ein wichtiger Vorgang vollkommen. Es ist dies die Wegnahme

---

[1]) *H. Tappeiner:* Zeitschr. f. Biol. **19**. 228 (1883); **20**. 52 (1884); **24**. 105 (1888). — *Hoppe-Seyler:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 401 (1886). — *Biedermann* und *Moritz: Pflügers* Archiv. **73**. 291 (1898). — *Erich Müller:* Ebenda. **83**. 619 (1901).

[2]) *W. Ellenberger:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 139 (1906). — Vgl. auch *Arthur Scheunert:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 9 (1906). — *H. v. Hoesslin* und *E. J. Lesser:* Zeitschr. f. Biol. **54**. 47 (1912).

[3]) Vgl. S. 51.

[4]) Zellen des tierischen Organismus bringen nach allen vorliegenden Erfahrungen keine Zellobiase hervor. Vgl. hierzu: *H. Pringsheim* und *Magnus v. Merkatz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie **105**. 173 (1919).

der gebildeten Abbaustufen. Im Darmkanal wird fortwährend resorbiert. Ferner ergießen sich immer wieder neue Sekretmengen. Endlich sind die Lebensbedingungen im Darmkanal für die Mikroorganismen ganz andere als im Reagenzglas. Wir sehen an diesem Beispiel, wie außerordentlich schwer es ist, eine relativ einfache Fragestellung klar zu beantworten. Bei jedem Vorgange spielen eine Summe von einzelnen Momenten mit, die zusammen ein Endresultat bedingen. Ein Prozeß ist qualitativ und quantitativ von anderen Vorgängen abhängig. Die geringste Störung in den notwendigen Bedingungen verschiebt sofort das ganze Bild. Kennen wir sie nicht bis in alle Einzelheiten, dann müssen wir in der Beurteilung der Resultate von Laboratoriumsversuchen äußerst vorsichtig sein.

Als sicher festgestellte Tatsache können wir betrachten, daß durch Vermittlung einer geeigneten Darmflora Zellulose aufgeschlossen und damit, soweit die Abbaustufen von den Mikroorganismen nicht zu weit abgebaut sind, für unsere Körperzellen verwertbar gemacht werden kann. Die Karnivoren scheiden der Nahrung zugesetzte Zellulose mit den Fäzes wieder vollständig aus. Die Omnivoren verwerten einen erheblichen Teil der zugeführten Zellulose. Der Mensch verhält sich der Zellulose gegenüber je nach der Art und vor allem der Zubereitung der Zellulose sehr verschieden.[1]) Der reine Herbivore mit seinen besonderen Einrichtungen und vor allem mit seinem sehr langen Dünndarm ist am besten auf die Verarbeitung der Zellulose eingerichtet.

Bei der Beurteilung der Bedeutung einer mehr oder weniger ergiebigen Zelluloseverdauung muß in Betracht gezogen werden, daß, solange aus diesem Polysaccharid bestehende Zellwände unverletzt sind, der gesamte Zellinhalt der Wirkung der Verdauungsfermente entzogen bleibt. Es geht also nicht nur Zellulose verloren, wenn diese unangegriffen bleibt, sondern zugleich das gesamte wertvolle Material an anderen Kohlehydraten, an Fett, Eiweiß usw., das von ihr umschlossen bleibt, soweit nicht die Zellfermente in der Lage sind, von innen heraus durch Abbau diffundierbare Produkte hervorzubringen. Aus diesem Grunde ist eine mechanische Zerkleinerung und damit Eröffnung der Pflanzenzellen eine so bedeutsame Hilfe[2]) für eine gute Ausnutzung.[3])

Die Frage nach der Bedeutung der Darmflora für die Ausnutzung der Nahrungsbestandteile ist durch die folgenden Versuche einer direkten Prüfung unterzogen worden. *Nuttall* und *Thierfelder*[4]) entnahmen schwangeren Meerschweinchen kurz vor Eintritt der Geburt durch den sog. Kaiserschnitt die Jungen und brachten sie unter peinlichster Einhaltung der Asepsis in einen sorgfältig sterilisierten Käfig. Bekanntlich werden

[1]) Vgl. u. a. *H. Lohrisch:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **5**. 478 (1909). — *H. v. Hoesslin:* Zeitschr. f. Kinderheilkunde. **1**. 81 (1911).

[2]) Vgl. auch: *Hans Friedenthal: Pflügers* Archiv. **144**. 152 (1912). — *G. v. Bergmann* und *Fr. W. Strauch:* Therapeut. Monatshefte. **27**. Januar (1913).

[3]) Aber nicht nur von diesem Gesichtspunkte aus ist eine mechanische Zertümmerung der Pflanzenzellen für die Verdauung von größter Bedeutung, es hat sich herausgestellt, daß Trypsin unveränderte Pflanzenzellen nicht angreift, daß jedoch die Verdauung sofort in Gang kommt, wenn man aus ihnen die in Alkohol, Äther und Chloroform löslichen Bestandteile entfernt hat. Es scheint, daß diese Stoffe das Eindringen der Fermente hindern. Vgl. *W. Biedermann: Pflügers* Archiv. **174**. 358 (1919).

[4]) *Georg H. F. Nuttall* und *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **21**. 109 (1895/96); **22**. 62 (1896/97).

die Meerschweinchen im Gegensatz zu den ihnen verwandten Tieren vollkommen entwickelt zur Welt gebracht. Sie können sofort nach der Geburt dieselbe Nahrung, wie die erwachsenen Tiere, aufnehmen. Es gelang nun, die auf die genannte Art aus dem Mutterleibe entfernten Meerschweinchen einige Zeit (8 Tage) mit sterilisierter Nahrung (Milch und Cakes) und in steriler Umgebung am Leben zu erhalten. Die Versuchstiere nahmen in normaler Weise an Gewicht zu. Daß die Meerschweinchen in der Tat bakterienfrei geblieben waren, bewies die Untersuchung der Tiere nach dem Abschlusse des Versuches. Damit wäre bewiesen, daß der tierische Organismus auch ohne Bakterien auskommt. Leider ist der angeführte Versuch nicht ganz vollwertig. Er beweist nur, daß Meerschweinchen Milch und Cakes bei Ausschluß von Bakterien gut verwerten können, worüber an und für sich ein Zweifel nicht bestehen konnte. Er besagt jedoch nichts darüber, wie die Ausnutzung sich verhalten hätte, wenn den Meerschweinchen ihre normale, an Zellulose reiche Nahrung verabreicht worden wäre. Es ist wohl ganz zweifellos, daß bei Verabreichung von Zellulose das Fehlen von Bakterien sich sehr deutlich bemerkbar gemacht hätte.

Das zeigen denn auch deutlich die Versuche von *Schottelius.*[1]) Er wählte als Versuchstiere Hühnchen, die steril ausgebrütet wurden und in steril gehaltenen Räumen sterile Nahrung erhielten. Die Versuchstiere zeigten trotz reichlicher Nahrungsaufnahme fortwährend Hunger und gingen in derselben Zeit zugrunde, wie ohne Nahrung belassene Hühnchen. Sobald dem Futter Bakterien aus Hühnerfäzes zugesetzt wurden, erholten sich die Tiere und nahmen an Gewicht zu. Ferner hat *Moro*[2]) ganz ähnliche Versuche mit den Larven der Knoblauchkröte ausgeführt. Es gelang ihm, diese 35 Tage lang steril aufzuziehen. Es ergab sich, daß die sterilen Larven gegenüber den Kontrolltieren, die in Wasser, das Fäzes des Muttertieres enthielt, aufgewachsen waren, ganz erheblich im Gewicht und in ihrer gesamten Entwicklung zurückblieben. Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß die erwähnten Beobachtungen möglicher Weise eine ganz andere Ursache haben, als bis jetzt vermutet worden ist. Es hat sich nämlich immer mehr gezeigt, daß bei der Ernährung geringe Mengen von eigenartigen, vorläufig Nutramine genannten, zum Teil außerordentlich leicht veränderlichen Stoffen eine bedeutsame Rolle spielen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Produkte bei der Sterilisierung der Nahrung zerstört worden sind und dadurch der ungünstige Ausfall der Versuche bedingt war. Die Versuche müssen unter Zusatz der lebenswichtigen Nutramine wiederholt werden.[3])

Wie schon erwähnt, greift die Darmflora nicht nur die Zellulose an, sondern auch andere Nahrungsstoffe und vor allem auch andere Kohlehydrate. Es sind uns zurzeit noch lange nicht alle derartigen Vorgänge bekannt. Sie spielen sicher beim Abbau und der Verwertung der Pentosane eine Rolle. Pflanzenfresser nutzen z. B. die Pentosane der Vegetabilien bis zu 60% aus.[4]) Sicher leiten auch bei dieser Gruppe von Poly-

[1]) *M. Schottelius:* Archiv für Hygiene. **34**. 210 (1899) und **42**. 48 (1902).
[2]) *Moro:* Jahrbuch der Kinderheilkunde. **62**. H. 4 (1905).
[3]) Vgl. S. 77 und Band II die Vorlesung über Nutramine.
[4]) *W. E. Stone:* American Chem. J. **14**. 9 (1892). — *Weiske:* Z. f. physiol. Chemie. **20**. 489 (1895). — *B. Storotzow:* Ebenda **34**. 181 (1901). — *Albin r. Rudno Rudzinski:* Ebenda. **40**. 317 (1904).

saccharidenen Bakterien den Abbau ein. Eingehend studiert ist der Abbau der Glukose durch bestimmte Bakterienarten. So wissen wir, daß Traubenzucker in Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff zerlegt werden kann.[1]) Wir sprechen von einer Buttersäuregärung. Ferner kann Glukose in zwei Moleküle Milchsäure zerfallen — Milchsäuregärung. Es sei ferner daran erinnert, daß Hefezellen aus Glukose Alkohol und Kohlensäure bilden können — alkoholische Gärung. Die beiden ersten Gärungen treten ohne Zweifel oft in mehr oder weniger großem Umfange ein, während über ein Vorkommen der alkoholischen Gärung im Darmkanal sicheres nicht bekannt ist. Erwähnt sei, daß im Magen derartige Vorgänge unter normalen Umständen nicht auftreten, weil die im Magensaft vorhandene Salzsäure die Mikroorganismen am Wachstum verhindert und viele direkt vernichtet. Sie stellen sich ein, sobald die Bildung des sauren Magensaftes aus irgend einer Ursache vermindert oder ganz eingeschränkt ist. Wir werden später auf die erwähnten Gärungen noch zurückkommen. Die Bildung der genannten Abbaustufen erfolgt nicht in so einfacher und direkter Weise, wie es nach der Formulierung der einzelnen Spaltungen erscheinen mag.

Fassen wir nun zusammen, was wir über die Verdauung der Kohlehydrate wissen, dann ergibt sich das folgende Bild. Der tierische Organismus verfügt über eine ganze Anzahl von Stoffen, die er in bestimmten Zellen hervorbringt und an bestimmten Stellen in den Darmkanal abgibt. Sie sind Fermente genannt worden. Manche davon sind ausschließlich auf ganz bestimmte Kohlehydrate eingestellt, von anderen ist uns zurzeit eine streng spezifische Wirkung nur insoweit bekannt, als die betreffenden Fermente nur Vertreter der Kohlehydratreihe abbauen. So baut die Laktase nur Laktose, die Maltase nur Maltose und die Saccharase nur Saccharose ab. Von der Diastase dagegen können wir zurzeit nur aussagen, daß sie viele Polysaccharide zerlegt. Vielleicht liegen die Verhältnisse in Wirklichkeit so, daß die sogenannte Diastase ein Gemisch von Fermenten darstellt. Da wir jedoch diejenigen Polysaccharide, die von der Diastase abgebaut werden, ihrer Struktur nach noch nicht genau kennen und vor allen Dingen nicht in der Lage sind, die Polysaccharide alle einzeln in reinem Zustande zu gewinnen, so vermögen wir selbstverständlich auch nicht die Frage zu entscheiden, ob nicht unter dem Sammelnamen Diastase Fermente verborgen sind, die nur auf ganz bestimmte Bindungsarten eingestellt sind. Wesentlich ist, daß im Darmkanal alle Kohlehydrate zusammengesetzter Natur zerlegt werden können. Eine Ausnahme bildet nur die Zellulose, deren Abbau durch die Darmflora vermittelt wird. Hier kommt der tierische Organismus mit seinen Hilfsmitteln nicht aus.

Welche Bedeutung hat nun dieser Abbau? Wir werden später erfahren, daß tierische Membranen sogenannte kolloide Stoffe nicht durchlassen. Zu diesen gehören die Stärke und das Glykogen. Mit der Umwandlung in Dextrine vollzieht sich eine Überführung in nicht kolloide, lösliche Produkte. Diese durchdringen tierische Membranen. Falls die Verdauung nur den Zweck haben sollte, mit der Nahrung aufgenommene kolloide und daher nicht aufnahmefähige Substanzen in lösliche Spaltstücke überzuführen, dann würde der Abbau zu Dextrinen vollständig genügen.

[1]) Vgl. S. 35.

Nun wissen wir jedoch, daß auch Fermente im Darmkanal vorhanden sind, die ganz einfache, leicht lösliche Polysaccharide, wie die Disaccharide Rohrzucker, Milch- und Malzzucker unter Wasseraufnahme zerlegen können. Es sind somit Einrichtungen getroffen, um alle Polysaccharide bis zu den Bausteinen abzubauen. Es ist schwer, ja zurzeit ganz unmöglich, zu entscheiden, wie weit in Wirklichkeit im Darmkanal die Polysaccharide abgebaut werden. Es ist möglich, daß nur die einfachsten Bausteine zur Resorption gelangen, es ist jedoch auch denkbar, daß Bruchstücke von Polysacchariden resorbiert werden, die noch mehr als einen Baustein gebunden enthalten. So viel ist sicher, daß der Abbau soweit durchgeführt wird, bis nichts mehr an den charakteristischen Bau des aufgenommenen Polysaccharids erinnert. Es sei in dieser Beziehung noch besonders auf den Rohr- und Milchzucker hingewiesen, die beide nie ungespalten zur Aufnahme gelangen. Es wird durch Fermentwirkung Baustein von Baustein gelöst, bis Abbaustufen entstanden sind, die der tierische Organismus als Ausgangsmaterialien zu neuen Synthesen oder zu anderen Zwecken benutzen kann. Die Verdauung wandelt charakteristisch gebaute Verbindungen zu indifferenten, „neutralen" Stoffen ab. Gelangen komplizierter gebaute Kohlehydrate zur Resorption, dann kann noch in der Darmwand eine Spaltung zu den einfachsten Bausteinen erfolgen. Endlich können noch die Leberzellen eingreifen, an denen das vom Darm kommende Blut vorübergeführt wird, ehe die Übergabe an den großen Kreislauf erfolgt.

Wir werden immer wieder die Frage nach dem Abbau der verschiedenartigsten Nahrungsstoffe im Magendarmkanal nur in nicht völlig befriedigender Weise beantworten können. Dieser Umstand findet seine Begründung darin, daß wir immer nur eine bestimmte Phase der Verdauung untersuchen können. Ob wir nun ein Tier mitten in der Verdauung töten und bestimmten Teilen des Darmes den Inhalt rasch entnehmen, oder ob wir Chymus aus Fisteln gewinnen, immer unterbrechen wir die Verdauung in einem bestimmten Augenblicke. Wir müssen daher immer alle möglichen Abbaustufen antreffen. Das Vorhandensein einer großen Menge von noch kompliziert gebauten Abbaustufen und das Zurücktreten der einfachsten Bausteine kann man ganz gut so deuten, daß eben die einfachsten Bausteine fortwährend von der Darmwand aufgenommen werden, während die zur Resorption noch nicht reifen Dextrine usw. weiter zerlegt worden wären, wenn wir den Abbau nicht künstlich unterbrochen hätten. Wir können leider die Verdauung außerhalb des Darmes noch nicht vollständig nachahmen. Im Darmkanale selbst finden sich Verhältnisse, die wir zurzeit nicht übersehen können. Einerseits vermögen wir die Resorption nicht zu ersetzen. Im Reagenzglas bleiben die Abbaustufen liegen. Ferner ergießen sich in den Darmkanal fortwährend neue Sekrete aus den verschiedenen Drüsen. Die Reaktion des Chymus wird in feinster Weise geregelt und eingestellt. Immer wieder greifen neue Momente ein. Solange wir nicht in der Lage sind, den ganzen Verdauungsvorgang künstlich bis in alle Einzelheiten nachzuahmen, wird die Frage nach dem Abbau der einzelnen Nahrungsstoffe nicht genau beantwortet werden können. Es liegt hier ein Forschungsgebiet vor, das noch kaum bearbeitet ist.

Es gibt noch eine andere Möglichkeit, um zu prüfen, wie weit der Abbau der Nahrungsstoffe in Wirklichkeit geht, bevor eine Aufnahme in den

großen Kreislauf erfolgt. Es ist dies die Untersuchung des Blutes auf die Abbaustufen der Polysaccharide nach Verfütterung von solchen. Es ist bis jetzt im Blute mit absoluter Sicherheit nur Traubenzucker nachgewiesen worden. Dextrine, Maltose usw. scheinen normalerweise nicht im Blute vorzukommen. Es sei in diesem Zusammenhange auch an die eingangs erwähnten Versuche mit parenteraler Zufuhr von Nahrungsstoffen erinnert.[1]) Die erhaltenen Resultate stützen die Ansicht, daß bei der Verdauung tiefe Abbaustufen und wahrscheinlich die einzelnen einfachsten Bausteine entstehen. Wichtig ist auch die Tatsache, daß man die gesamten Kohlehydrate der Nahrung durch Traubenzucker ersetzen kann.

Wir haben bereits erwähnt, daß die Kohlehydrate von den Zellen der Darmwand aufgenommen werden. Es scheint, daß auch von der Magenwand einfache Kohlehydrate resorbiert werden können. Die Resorption findet jedoch in der Hauptsache im Dünndarm statt.

[1]) Vgl. S. 96.

Vorlesung VI.

Kohlehydrate.

V.

Verhalten der Kohlehydrate im Zellstoffwechsel. Ihr Auf- und Abbau. Die Stoffwechselzwischen- und -endprodukte der Kohlehydrate.

Wir wollen nun versuchen, den resorbierten Kohlehydraten von der Darmwand weg auf allen ihren Wegen, bis sie in die Stoffwechselendprodukte Kohlensäure und Wasser verwandelt sind, zu folgen. Wir stoßen dabei sofort auf große Schwierigkeiten. Normalerweise erfolgt nämlich der Abbau der Polysaccharide stufenweise. Diese Einrichtung bewirkt, daß von Moment zu Moment immer nur Spuren resorptionsfähiger Produkte entstehen. Diese bilden sich an den verschiedensten Stellen der großen Oberfläche des Dünndarms. Sie werden von den Darmzellen aufgenommen und offenbar rasch weitergegeben. Es sind zwei Wege möglich, um die resorbierten Stoffe den Körperzellen zuzuführen. Einmal können sie direkt dem Blute — Pfortader — übergeben werden, oder aber der Transport erfolgt zunächst auf dem Lymphweg. Im letzteren Falle können wir die gesamten aufgenommenen Stoffe dadurch einer Kontrolle unterwerfen, daß wir da, wo der Ductus thoracicus sich in die Vena anonyma ergießt, eine Fistel anlegen und den durch sie ausfließenden Chylus sammeln. Es hat sich gezeigt, daß die resorbierten Kohlehydrate in der Hauptsache direkt der Blutbahn übergeben werden.

Wir könnten nun das Pfortaderblut auffangen und feststellen, was für Kohlehydrate zur Aufnahme gelangen. Derartige Versuche sind auch durchgeführt worden. Man konnte zeigen, daß der Gehalt des Pfortaderblutes an Traubenzucker anstieg. Manche Autoren wollen auch Polysaccharide, wie Dextrine, beobachtet haben, doch sind die Versuche nicht mit genügender Genauigkeit durchgeführt worden, um Beweiskraft zu haben. Ferner müßte man a priori erwarten, daß das Blut des großen Kreislaufes anzeigt, was für Arten von Kohlehydraten zur Resorption gelangen, wenn man solche verfüttert. Die nach dieser Richtung durchgeführten Untersuchungen ergaben keine sicheren Befunde. Es zeigte sich die zunächst überraschende Tatsache, daß auch nach Aufnahme großer Mengen von Kohlehydraten der Gehalt des Gesamtblutes an diesen in recht engen Grenzen unverändert bleibt.

Wir stehen folgenden Tatsachen gegenüber. Wir beobachten, daß ein Tier in wenigen Stunden eine größere Menge von Kohlehydraten aufnimmt, verdaut und resorbiert. Wir können diese Menge recht genau

bestimmen, indem wir das Gewicht der verfütterten Kohlehydrate feststellen. Die Menge davon, die im Darmkanal ein Raub der Darmflora wird, ist, wenn wir von den reinen Pflanzenfressern ausgehen, so gering, daß wir sie vernachlässigen dürfen. Bestimmen wir den Gehalt des Blutes an Traubenzucker vor und nach der Verfütterung der Kohlehydrate, dann finden wir einen nur unbedeutenden Unterschied. Wo sind die Kohlehydrate geblieben?

Es sind folgende Möglichkeiten gegeben. Einmal könnte der Abbau der Kohlehydrate im Darmkanal oder in der Darmwand oder endlich in der Leber über die Monosaccharide hinausgehen. Es könnten also Abbaustufen entstehen, die nichts mehr mit den Kohlehydraten gemein haben. Es sind nach dieser Richtung mehrere Hypothesen aufgestellt worden. So vermutete z. B. *Pavy*[1]) eine Umwandlung der resorbierten Kohlehydrate in Fett in der Darmwand. Andere Forscher dachten an die Bildung einfacherer Abbaustufen aus dem Traubenzucker. Diese sollten dann das Baumaterial für die verschiedenartigsten Synthesen abgeben oder aber von den Zellen weiter gespalten werden. Keine dieser Ansichten konnte experimentell bestätigt werden. Gegen die letztere Anschauung spricht folgender Umstand: Wir haben früher schon hervorgehoben, daß die Zellen Energie zu ihren verschiedenartigen Verrichtungen brauchen. Diese erhalten sie, indem sie organische Stoffe spalten und oxydieren. Interessanterweise geht nun die Loslösung der einzelnen Bausteine aus zusammengesetzten Verbindungen unter Wasseraufnahme fast ohne Wärmetönung vor sich, d. h. es wird sozusagen keine Energie frei, ferner verursacht der umgekehrte Vorgang, nämlich die Wiederaneinanderfügung der Bausteine unter Wasserabspaltung fast keinen Energieverbrauch. Sobald aber ein Baustein weiter gespalten wird, wird meistens Energie frei und umgekehrt verläuft im allgemeinen die Synthese von einfacheren Spaltstücken aus mit Energieverbrauch. Würden die Kohlehydrate im Darmkanal über die Bausteine hinaus gespalten, dann müßte im Darmrohr Energie frei werden, von der den Körperzellen nur in beschränktem Maße etwas zugute käme — nämlich in der Hauptsache nur den benachbarten Darmzellen. Der tierische Organismus müßte dann jenseits der Darmwand oder in dieser selbst Energie aufwenden, wenn er die aufgenommenen Spaltstücke wieder zu bestimmten Verbindungen vereinigen wollte.

Die meisten Forscher stehen wohl auf dem Standpunkte, daß in der Hauptsache Traubenzucker in das Blut der Pfortader übergeht. Da nun der Zuckergehalt des Blutes in engen Grenzen unverändert bleibt, so könnte man daran denken, daß die Spuren von Glukose, die von Augenblick zu Augenblick zur Resorption kommen, sofort von den Körperzellen aufgenommen werden. Nun treffen wir in den Körperzellen den resorbierten und der Blutbahn übergebenen Traubenzucker auch nicht oder nur zum geringsten Teil unverändert an. Das wäre verständlich, wenn die Körperzellen den Zucker sofort weiter verarbeiten würden. Sie könnten ihn z. B. abbauen. Ein derartiges Verschwinden großer Mengen von Traubenzucker müßte sich nachweisen lassen. Die Glukose liefert nämlich beim Abbau schließlich als letzte Stoffwechselprodukte Kohlensäure und Wasser. Wenn

[1]) *F. W. Pavy:* Über den Kohlehydratstoffwechsel. Deutsche Ausgabe von *Kurt Moeckel.* Wilh. Engelmann. Leipzig 1901.

wir nun ein Tier in einen Apparat einsperren, der uns gestattet, genau zu bestimmen, wieviel Sauerstoff es verbraucht und wieviel Kohlensäure es ausscheidet, dann können wir leicht verfolgen, ob die Verfütterung von Kohlehydraten bei sonst ganz gleich bleibenden Bedingungen einen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung hat. Es ist dies nicht der Fall. Noch auf einem anderen Wege muß sich entscheiden lassen, ob die aufgenommenen Kohlehydrate direkt abgebaut werden. Wir haben bereits erwähnt[1]), daß beim Abbau der Kohlehydrate zu den Endprodukten Kohlensäure und Wasser die gleiche Energiemenge frei wird, die verwandt worden ist, um sie aus Kohlensäure und Wasser aufzubauen. Bestimmen wir bei einem ruhenden Tier den Energiewechsel vor und nach Verfütterung von Kohlehydraten, dann finden wir keine Anhaltspunkte dafür, daß solche zu den erwähnten Stoffwechselendprodukten abgebaut worden sind. Der Stoffumsatz bleibt unbeeinflußt!

Schon diese Beobachtungen ergeben das wichtige Gesetz, daß der Stoffwechsel der Zellen des tierischen Organismus von diesen selbst reguliert wird und unter normalen Verhältnissen nicht durch die aufgenommenen Kohlehydrate direkt beeinflußt werden kann.

Da einerseits festgestellt worden ist, daß die resorbierte Glukose weder im Blute noch in den Geweben auch nur annähernd in ihrer Gesamtheit anzutreffen ist und andrerseits feststeht, daß sie nicht völlig abgebaut wird, bleibt nun nur noch die eine Möglichkeit übrig, daß sie in anderer Weise als durch Abbau verändert worden ist. Entweder ist sie in den Körperzellen so umgewandelt worden, daß sie keine direkten Beziehungen zu den Kohlehydraten mehr hat oder aber, es ist z. B. ein anderes Kohlehydrat aus der Glukose gebildet worden.

Am schnellsten mußte man ohne Zweifel dem Verbleib des resorbierten Traubenzuckers auf die Spur kommen, indem man systematisch allen Möglichkeiten nachging. Da die Glukose den Blutweg einschlägt, so war es am zweckmäßigsten, dieser Bahn zu folgen. Das gesamte vom Darm kommende Blut durchfließt bei den Säugetieren[2]) zunächst die Leber. Es treten hier ganz eigenartige Kreislaufverhältnisse auf. Das Blut wird durch die Bildung von ungezählten Verzweigungen und Verästelungen auf eine sehr große Oberfläche ausgebreitet. Die feinsten Zweige, die in die Venae centrales der Leberläppchen übergehen, umschließen Leberzellen. Es wird auf diese Weise das mit resorbierten Stoffen aller Art beladene Blut an zahlreichen Leberzellen vorbeigeführt. Sollte nicht schon hier die aufgenommene Glukose verändert werden? Diese Vermutung ist schon deshalb angebracht, weil Beobachtungen vorliegen, wonach der Zuckergehalt des Pfortaderblutes von der Resorption von Kohlehydraten direkt abhängig ist, während wir im Blut, das sich aus der Lebervene in die Vena cava inferior ergießt, bereits einen solchen Einfluß nicht immer sicher feststellen können. Offenbar ist dem Blute Glukose entzogen worden.

Nun haben wir früher schon darauf hingewiesen, daß im tierischen Organismus ein Polysaccharid vorkommt, das Glykogen, das bei der

[1]) Vgl. S. 79.

[2]) Andere Tierklassen haben zum Teil einen „Nierenpfortaderkreislauf".

Spaltung unter Wasseraufnahme Glukose liefert. Dieses Kohlehydrat ist, wie schon früher erwähnt, in der Leber entdeckt worden.[1]) Bald wurde man darauf aufmerksam, daß die Leberzellen nicht immer gleich viel Glykogen enthalten, sondern daß ihr Gehalt an diesem Polysaccharid von der Nahrungsaufnahme und insbesondere von der Zufuhr von Kohlehydraten abhängig ist.

Man machte sich nun folgendes Bild über das Verhalten des resorbierten Traubenzuckers im tierischen Organismus. Die Glukose wird den Leberzellen zugeführt. Diese belassen dem Blut eine bestimmte Menge davon. Das Zuviel wird von ihnen aufgenommen und sofort zu dem Polysaccharid Glykogen aufgebaut. Ein Molekül Glukose wird an das andere angelagert. Jedesmal wird ein Molekül Wasser frei. Wahrscheinlich geht die Synthese über die Maltose. Man nimmt allgemein an, daß Fermente an dieser Synthese beteiligt sind. Das Glykogen ist ein Kolloid. Es lagert in den Leberzellen, ohne direkte Beziehungen zu den Bausteinen der Zelle zu haben. Es ist als ein Reservestoff aufzufassen, der dem Stoffwechsel so lange entzogen bleibt, bis Bedarf an Glukose auftritt. Das Glykogen wird dann nicht als solches von der Leberzelle abgegeben, sondern es erfolgt zunächst ein Abbau, und zwar tritt eine Fermentgruppe in Wirksamkeit, die vollständig entsprechend arbeitet, wie die Diastase der Säfte des Darmkanals. Es entstehen Dextrine. Auch Maltose tritt auf. Diese wird durch die Maltase in zwei Moleküle Traubenzucker zerlegt. Die Glukose geht ins Blut über und wird jener Stelle zugeführt, an der sie gebraucht wird, bzw. sie ersetzt einen Mindergehalt des Blutes an Glukose, weil Organzellen bereits dem Blute Traubenzucker entzogen und so den Gehalt des Blutes an diesem Kohlehydrat herabgedrückt haben. Das Glykogen spielt im tierischen Organismus eine ganz entsprechende Rolle wie in der Pflanzenwelt die Stärke.

Diese Anschauungen sind durch die folgenden Beobachtungen sichergestellt worden. Wir wollen annehmen, daß wir zehn Kaninchen, die dem gleichen Wurf entstammen und ganz gleichmäßig ernährt worden sind, zehn Tage ohne jede Nahrungszufuhr lassen. Nun töten wir fünf von diesen Tieren, entnehmen sofort jedem die Leber und stellen fest, wieviel Glykogen sie enthält. Dem Reste der Versuchstiere geben wir Stärke oder Rohrzucker oder Traubenzucker zu fressen. Am besten verfüttern wir den einen Tieren das eine Kohlehydrat und den anderen ein anderes. Etwa sechs bis acht Stunden nach der Fütterung töten wir auch diese Tiere und stellen sofort den Glykogengehalt der Leber fest.

Bei den Hungertieren finden wir entweder nur Spuren von Glykogen oder eine ganz geringe Menge, während alle jene Tiere, die kurz vor der Tötung Kohlehydrate erhalten hatten, viel von diesem Polysaccharid in der Leber aufweisen. Diese Versuchsanordnung können wir dazu benutzen, um festzustellen, ob eine bestimmte verfütterte Substanz Glykogenbildner ist, d. h. ob nach ihrer Aufnahme in den Organismus in der Leber Glykogen entstanden ist.[2])

---

[1]) Vgl. hierzu S. 62 ff.

[2]) Vgl. die Literatur über derartige Beobachtungen bei *E. W. Pflüger:* Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Martin Hager. Bonn. 1905; *Max Cremer:* Ergeb. d. Physiol. 1. 803 (1902).

Es sei schon hier erwähnt, daß wir die Leber noch auf andere Arten glykogenarm machen können. Eine dieser Methoden ist die Leistung von Arbeit. Lassen wir zum Beispiel einen Hund bis zur Erschöpfung laufen, dann erweist sich seine Leber als glykogenarm. Die gleiche Wirkung erhält man nach Vergiftung von Tieren mit Strychnin. Dieses Gift bewirkt erhöhte Reflexerregbarkeit. Bei der geringsten Erschütterung treten Muskelkrämpfe ein. Auch dadurch werden vorhandene Glykogenvorräte schließlich erschöpft.

Es fragt sich nun, ob der erwähnte Befund, daß nach Verfütterung von Kohlehydraten die Leber einen hohen Glykogengehalt aufweist, eindeutig beweist, daß die resobierte Glukose in Form von Glykogen abgelagert worden ist. Man hat selbstverständlich diesen Versuch oft wiederholt und immer als Kontrolltiere Hungertiere oder aber durch Arbeit erschöpfte Tiere benutzt. Es wäre gesucht, wollte man annehmen, daß zufälligerweise die getöteten Kontrolltiere weniger Glykogen in der Leber besessen hätten als die übrigen Tiere. Dagegen läßt sich ein anderer, sehr gewichtiger Einwand erheben. Er ist zwar sehr unbequem und wird von vielen Forschern als zu weitgehend betrachtet und doch sind im Laufe der Zeit manche Beobachtungen bekannt geworden, die zeigen, daß man die Beweise für bestimmte Befunde nicht eindeutig genug fordern kann. Man könnte sich nämlich ganz gut vorstellen, daß die Verfütterung der Kohlehydrate eine indirekte Wirkung entfaltet. Es könnten Stoffe in Glykogen übergehen, die bereits im Hungertier vorhanden sind. Die verfütterten Kohlehydrate könnten beispielsweise zu bestimmten Zellfunktionen herangezogen werden, die beim Hungertier bisher auf Kosten von Stoffen bestritten wurden, die jetzt zur Glykogenbildung frei werden. Wir verfügen über zahlreiche Beobachtungen, die eindeutig erweisen, daß die Bausteine des Glykogens nicht von Kohlehydraten herzustammen brauchen. Gewisse Bausteine der Eiweißstoffe können z. B. Kohlenstoffketten zur Glykogenbildung liefern. Wahrscheinlich führt der Weg immer über die Glukose. Warum sollte nicht auch nach der Kohlehydratfütterung eine solche Art der Glykogenbildung einsetzen?

Der direkte Versuch mußte entscheiden. Wir können die Leber für sich studieren, d. h. losgelöst vom übrigen Organismus. Am besten eignet sich zu solchen Studien die Schildkrötenleber.[1]) Sie läßt sich gut durchbluten. Es ist gelungen, auch die Säugetierleber zu derartigen Versuchen zu verwenden.[2]) Ein derartiger Versuch wird in seinen wesentlichsten Punkten, wie folgt, durchgeführt. Wir wählen eine bestimmte Flüssigkeit, um die Leber zu durchströmen. Entweder nehmen wir Blut oder eine sogenannte Nährlösung. Diese besteht aus Wasser, in dem bestimmte Salze in bestimmter Konzentration vorhanden sind. Der Durchspülungsflüssigkeit können wir nun bestimmte Substanzen zusetzen. In unserem Falle wählen wir zunächst Glukose. Wir setzen z. B. Blut eine ganz bestimmte Menge davon zu. Nun lassen wir es durch die Pfortader ein- und durch die Lebervene abfließen. Wir wiederholen diesen Kreislauf längere Zeit. Nun analysieren wir erstens die gesammelte Durchströmungsflüssigkeit auf Zucker und finden, daß fast der ganze zugesetzte Zucker verschwunden ist. Zweitens bestimmen wir rasch den Glykogengehalt der Leber. Wir

[1]) *Karl Grube: Pflügers* Archiv. **107**. 490 (1905).
[2]) *J. de Meyer:* J. internat. de Phys.ol. 8 204 (1909).

möchten gerne wissen, ob und um wieviel die Leber an diesem Polysaccharid zugenommen hat. Es wird deshalb beim Beginn des Versuches ein Stück der Leber fortgenommen und sein Gehalt an Glykogen bestimmt. Wir nehmen an, daß die Leber das Glykogen annähernd gleichmäßig verteilt enthält. Es hat sich gezeigt, daß diese Annahme nur bedingt richtig ist. Immerhin begeht man keinen großen Fehler, wenn man die gesamte Leber wiegt, dann in einem gewogenen Teil das Glykogen bestimmt und berechnet, wie viel Glykogen das zur Durchblutung verbleibende Leberstück enthält. Die Zunahme an Glykogen am Schlusse der Durchblutung entsprach ungefähr der aus dem Blute verschwundenen Glukose.

Dieser Befund kann wohl kaum anders gedeutet werden, als daß die Leberzellen aus der mit der Durchspülungsflüssigkeit zugeführten Glukose Glykogen gebildet haben. Man hat die geschilderte Methodik dazu benutzt, um verschiedene Verbindungen als Bildungsmaterial für Glykogen zu prüfen. Fruchtzucker und Galaktose liefern Glykogen, die Disaccharide Rohr- und Milchzucker[1]) nicht, obwohl sie jene Komponenten enthalten, aus denen die Leberzellen das Polysaccharid bereiten. Es muß der Synthese eine Spaltung der genannten Disaccharide in ihre Bausteine vorausgehen. Die Leberzellen können diese Hydrolyse nicht durchführen, deshalb sind die genannten Disaccharide für sie nicht verwertbar. Pentosen vermochten die Leberzellen auch nicht zur Glykogenbildung zu verwerten, dagegen erwiesen sich z. B. Glyzerin und andere Verbindungen, auf die wir noch zurückkommen, als Glykogenbildner.[2])

Die positiven Befunde einer Glykogenbildung aus einem bestimmten Materiale sind wohl eindeutig, nicht aber die negativen. Es darf nicht daraus, daß bei einem solchen Durchblutungsversuch eine bestimmte Verbindung nicht das erwartete Produkt liefert, geschlossen werden, daß nunmehr der betreffende Organismus, dessen Organ man untersucht hat, die betreffende Umwandlung überhaupt nicht zu vollziehen vermag. Einmal kann ein anderes Organ den Vorgang durchführen, und ferner ist es denkbar, daß mehrere Zellarten zusammenwirken müssen, um ein bestimmtes Produkt in ein anderes umzuwandeln. Das eine Organ bereitet den Vorgang vor, ein anderes vollendet ihn. So wissen wir mit Sicherheit, daß bestimmte Aminosäuren Glukose und damit den Baustein des Glykogens liefern. Ist jedoch die Zufuhr der Aminosäuren auf die Leberzellen beschränkt, dann scheint, wie schon bemerkt, keine Verwertung zur Glykogenbildung einzutreten.[3])

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen, ob wir mit der Tatsache allein auskommen, daß die Leberzellen Traubenzucker in Form von Glykogen speichern können. Es ist klar, daß diese Ablagerung eine Grenze haben muß. Jede einzelne Zelle kann nur eine bestimmte Menge von Glykogen aufnehmen. Wir können mit dem Mikroskop die Schollen von Glykogen sehen und feststellen, daß sich mit ihrem Verschwinden die Zellstruktur nicht ändert, weil das Polysaccharid eben nichts mit dem Bau

[1]) Vgl. *Ernst Weinland:* Zeitschr. f. Biologie. **40**. 374 (1900). — *Karl Grube:* l. c.
[2]) Vgl. auch Vorlesung X.
[3]) *Karl Grube: Pflügers* Archiv. **122**. 451 (1908).

der Zelle zu tun hat. Wir erblicken Zellen, die mit Glykogen vollgepfropft sind, andere enthalten weniger davon.

Direkte Versuche haben ergeben, daß die Leber des Menschen etwa 150 *g* Glykogen aufnehmen kann. Was geschieht, wenn mehr Glukose als zur Bildung dieser 150 *g* Glykogen notwendig ist, zugeführt wird? Die Möglichkeit einer Mehrzufuhr ist immer gegeben. Vor allen Dingen wird normalerweise die Leber ihre Speicher nie ganz geleert haben. Es wird sich somit meist schon nach einer relativ geringen Traubenzuckerzufuhr die Frage ergeben, wo die Glukose bleibt, nachdem die Leber mit Glykogen beladen ist.

Man fand bald, daß wohl alle Körperzellen Glykogen speichern können. Vor allen Dingen stellen die Muskelzellen wichtige Speicher für Glykogen dar. Auch hier hat man direkte Versuche durchgeführt und Muskelgewebe mit Blut durchströmt, dem man Glukose zugesetzt hatte. Sie verschwand zum größten Teil. Gleichzeitig trat in den Muskelzellen Glykogen auf.

Schließlich könnten aber auch diese Speicher alle gefüllt sein und weitere Zuckermassen zur Resorption gelangen. Was geschieht dann mit der Glukose? Der Zuckergehalt des Blutes und der Gewebe steigt auch in diesem Falle unter normalen Verhältnissen nicht an. Eingehende Untersuchungen haben ergeben, daß der tierische Organismus imstande ist, Zucker in Fett umzuwandeln und in dieser Form Glukose zu speichern. Die Überführung soll zum Teil schon in der Leber einsetzen.[1])

Der Beweis, daß Kohlehydrate in Fett übergeführt werden können, kann auf verschiedene Arten geführt werden. Einmal kann man einem möglichst fettarmen Tiere eine Nahrung zuführen, die neben viel Kohlehydraten Eiweiß und möglichst wenig Fett enthält. Das Tier wird dann, nachdem es an Körpergewicht zugenommen hat, geschlachtet und sein Gesamtgehalt an Fett festgestellt. Gewöhnlich ist diese Versuchsanordnung in der Art durchgeführt worden, daß man Tiere des gleichen Wurfes hungern ließ. Ein Teil der Tiere wurde dann getötet und der Fettgehalt des gesamten Organismus bestimmt. Dieser Wert gab dann die Grundlage für die Berechnung der Fettzunahme nach Verabreichung einer fettarmen und kohlehydratreichen Nahrung. Es ist klar, daß bei derartigen Versuchen festgestellt werden muß, was von den verabreichten Nahrungsstoffen zur Resorption gelangt, d. h. man darf nicht einfach den Gehalt der Nahrung an Fett, Kohlehydraten und Eiweiß in Rechnung setzen, sondern man muß den Kot auf Stickstoff- und Fettgehalt untersuchen. Leider sind nicht alle in dieser Richtung ausgeführten Versuche einwandfrei, weil nicht immer der Fettgehalt der Nahrung richtig bestimmt worden ist. Es liegen jedoch genügend einwandfreie Versuche vor, die für die Annahme der Überführung von Kohlehydraten in Fett beweisend sind.[2])

So gibt z. B. *N. Tscherwinsky*[3]) die folgenden Zahlenwerte an:

---

[1]) *P. Iunkersdorf: Pflügers* Archiv. **192**. 305 (1921).
[2]) Vgl. *Charniewsky:* Zeitschr. f. Biol. **20**. 179 (1884).
[3]) *N. Tscherwinsky:* Landwirtsch. Versuchsstationen. **29**. 317 (1883).

	Eiweiß	Fett
Das vier Monate mit Gerste gefütterte Tier enthielt	2,52 *kg*	9,25 *kg*
Das Kontrolltier enthielt	0,96 „	0,69 „
Somit hatte das erstere Tier angesetzt	1,56 *kg*	8,56 *kg*
In der Nahrung waren ihm zugeführt worden	7,49 „	0,66 „
Unterschied	— 5,93 *kg*	+ 7,90 *kg*

Das verwendete Versuchstier, ein junges Schwein, hatte somit 7,9 *kg* Fett, die nicht aus Nahrungsfett stammen konnten und für die das Eiweiß der Nahrung gar nicht in Betracht kommt, angesetzt.

Die gleiche Feststellung, nämlich die Fähigkeit des tierischen Organismus, Kohlehydrate in Fett umzuwandeln, ist auch durch eine andere Versuchsanordnung bewiesen worden. Es wurde der Gaswechsel [1]) eines mit viel Kohlehydraten ernährten Tieres verfolgt. Kennt man den Gehalt des möglichst fettarmen und kohlehydratreichen Futters an Kohlenstoff, Eiweiß und Kohlehydraten, so kann man einmal durch die Bestimmung des Stickstoffgehaltes des Harnes den im Körper zurückgebliebenen Anteil an Eiweiß ermitteln und aus der ausgeatmeten Kohlensäure plus dem mit dem Harnstoff den Körper verlassenden Kohlenstoff den im Körper verbleibenden berechnen. Man fand dabei für den im Körper verbliebenen Kohlenstoff derart hohe Werte, daß nur die Annahme übrig bleibt, daß aus den zugeführten Kohlehydraten Fett gebildet worden ist.

Wir wollen nicht verschweigen, daß nicht bewiesen ist, daß die Fähigkeit der Fettbildung aus Kohlehydraten allen tierischen Organismen zukommt. Man hat zu den Versuchen Tiere gewählt, die zur Fettmast geeignet sind. Es ist wohl möglich, daß nicht jede Tierart in gleichem Maße Kohlehydrate in Fett umwandeln kann. Es sind sicherlich auch individuelle Unterschiede vorhanden. Vielleicht spielt auch das Alter eine gewisse Rolle. Jedenfalls muß das ganze Forschungsgebiet noch nach allen Seiten erweitert und vertieft werden.

Es ist uns nicht bekannt, ob der tierische Organismus in erster Linie die Lagerstellen der Leberzellen für Glykogen füllt und dann die übrigen Speicher und endlich bei zu großem „Andrang" an Glukose zur Umwandlung in Fett greift. Es ist eine solche Annahme nicht sehr wahrscheinlich. Der Organismus wird je nach Bedarf das Glykogen an verschiedenen Stellen entstehen lassen und ebenso zur Fettbildung aus Kohlehydraten nicht nur dann greifen, wenn für die überschüssige Glukose kein Unterkommen mehr vorhanden ist.

Es fragt sich nun, was aus den Glykogenvorräten wird. Wie wir schon gesehen haben, verschwindet das Glykogen allmählich aus den Speichern, sobald keine Nahrung zugeführt und sobald Arbeit geleistet wird. Der erste, der die Beziehungen des Glykogens zur Muskelarbeit klar erkannte, war *Claude Bernard*.[2]) Er fand, daß im Winterschlaf befindliche Tiere große Mengen von Glykogen in der Leber besitzen, und zwar in den

[1]) Vgl. *Rubner:* Zeitschr. f. Biol. 22. 272 (1886). — Es wäre erwünscht, wenn mit dieser Methode noch mehr und länger dauernde Versuche ausgeführt würden.

[2]) *Claude Bernard:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 48. 673 [vgl. Anmerkung pag. 683 (1859)].

Leberzellen, in dem Gewebe der Muskeln und den Lungen. Sobald die Tiere erwachten und sich bewegten, sah *Claude Bernard* das Glykogen schwinden. Ferner machte er die Beobachtung, daß bei gut genährten Säugetieren und Vögeln das Muskelgewebe in Ruhe — sei es spontan, sei es künstlich nach Durchtrennung des dieses versorgenden Nerven — Glykogen anhäuft, das wieder verschwindet, sobald der Muskel Arbeit leistet.

Direkte Versuche sind von *S. Weiß*[1]) ausgeführt worden. Er verglich den Glykogengehalt der hinteren Extremitäten des Frosches. Die Muskeln des einen Beines wurden durch elektrische Reizung bis zur Erschöpfung zur Kontraktion gebracht, während die andere Extremität, die zur Kontrolle diente, ruhte. Das Glykogen der tätigen Muskeln zeigte im Vergleich zu dem der ruhenden eine Abnahme um 24·27—50·43%. Endlich hat *Th. Chandelon*[2]) folgenden Versuch angestellt. Er durchschnitt einem Kaninchen die Nn. ischiadici und crurales und fand in den gelähmten Muskeln nach 2—5 Tagen eine Zunahme an Glykogen von 5·51—172·4%.

Auf andere Weise ist endlich *Eduard Külz*[3]) zu demselben Resultate gelangt. Er ließ einen gut genährten Hund einen schweren Wagen ziehen. Das Versuchstier wog 45·50 *kg* und lief im ganzen 9 Stunden 40 Minuten. Es wurde durch Verbluten getötet. Die Glykogenbestimmung ergab einen Gesamtbestand von 52·05 *g*, d. h. pro Kilogramm Tier 1·14 *g* Glykogen. Der Glykogengehalt eines gut genährten, nicht ermüdeten Hundes beträgt pro Kilogramm bis 38 *g*. *Külz* hat an weiteren drei Hunden denselben Versuch mit demselben Erfolge wiederholt.

Es sind im Laufe der Zeit eine große Anzahl von Untersuchungen mitgeteilt worden, die alle den Beweis immer eindeutiger erbrachten, daß die Muskelzellen in erster Linie auf Kosten von Kohlehydraten ihre Leistungen vollziehen. Diese Anschauung stieß zunächst auf großen Widerstand, weil die Lehre von *Justus Liebig*[4]), wonach der Muskel in erster Linie Eiweißkörper als Energiequelle benutzen sollte, großen Anklang gefunden hatte. Sie geriet ins Wanken, als die Forscher *Fick* und *Wislicenus*[5]) bei der Leistung einer bedeutenden Steigarbeit — Besteigung des 1956 *m* über dem Spiegel des Brienzersees gelegenen Faulhorns — in exakter Weise feststellen konnten, daß der Umsatz der Eiweißstoffe in keiner Weise den Aufwand an Energie decken konnte, der notwendig war, um ihr Körpergewicht auf die genannte Höhe zu bringen. Wir kommen später noch auf diesen Versuch zurück. Es folgten dann sogenannte Stoffwechselversuche. Man ließ z. B. Tiere eine bestimmte Arbeit leisten und stellte den Verbrauch an Eiweißstoffen fest. Alle diese Versuche führten zum Resultate, daß die Lehre *Liebigs* unhaltbar ist. Die Muskeln verwenden bei ihrer Tätigkeit in erster Linie Kohlehydrate.

---

[1]) *S. Weiß:* Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wiss. 64. Abt. 1.

[2]) *Th. Chandelon: Pflügers* Archiv. 13. 626 (1876). — Vgl. auch *W. Marcuse: Pflügers* Arch. 39. 425 (1886). — *Eduard Manché:* Zeitschr. f. Biologie. 25. 163 (1889).

[3]) *Eduard Külz:* Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. 41 (1891).

[4]) *Justus Liebig:* Chemische Briefe. 1857.

[5]) *A. Fick* und *J. Wislicenus:* Vierteljahresschrift der Züricher naturf. Gesellsch. 10. 317 (1865). — Vgl. dazu *J. Liebig: Liebigs* Annalen. 153. 1 (1870). — Vgl. auch *C. Voit:* Zeitschr. f. Biol. 6. 395 (1870).

Von ganz besonderer Bedeutung wurde die folgende Feststellung. Die Kohlehydrate werden schließlich von den tierischen Zellen zu Kohlensäure und Wasser abgebaut. Zum Abbau einer bestimmten Menge von Kohlehydraten zu Kohlensäure und Wasser ist eine ganz bestimmte Quantität von Sauerstoff notwendig. Ferner bildet sich eine bestimmte Menge von Kohlensäure. Stellt man den verbrauchten Sauerstoff der gebildeten Kohlensäure gegenüber, dann ergibt sich, daß die Volumina beider Gase gleich sind: $\frac{CO_2}{O_2} = 1$. Man nennt das Verhältnis von CO_2 zu O_2 den respiratorischen Quotienten. Kein anderer Nahrungsstoff liefert den gleichen Wert. Der respiratorische Quotient ist für die Fette und Eiweißstoffe kleiner als 1. Diese Tatsache ermöglicht es, festzustellen, ob bei einer bestimmten Leistung tierischer Zellen hauptsächlich oder gar ausschließlich Kohlehydrate verbraucht werden, oder ob sie sich auf Kosten anderer Nahrungsstoffe vollzieht. Es zeigte sich, daß bei großen Arbeitsleistungen normal ernährte Tiere einen respiratorischen Quotienten aufweisen, der 1 sehr nahe kommt.

Nachdem wir festgestellt haben, daß die Muskelzellen Kohlehydrate spalten und oxydieren, um direkt oder indirekt Energie zur Leistung von Arbeit zu erhalten, ergibt sich ganz von selbst die Fragestellung, in welcher Form die Kohlehydrate zur Oxydation gelangen. Wird Glykogen als solches zu Kohlensäure und Wasser abgebaut? Es ist dies nach allen Beobachtungen ohne Zweifel nicht der Fall. Die Zelle arbeitet möglichst ökonomisch. Jede einzelne Zellart stellt ein Glied in einem großen, in mannigfaltiger Weise zusammenarbeitenden Zellstaate dar. Zwar hat jede Zellart eigene Aufgaben zu erfüllen und geht daher eigene Wege, sie muß aber in mancher Beziehung sich doch dem gemeinsamen Haushalte aller anderen Zellen anschließen. Eine der für das Leben der Zellen wichtigsten gemeinsamen Arbeiten aller Zellarten ist die Einhaltung einer bestimmten Körpertemperatur. Der Organismus verfügt über mancherlei Einrichtungen, um diese in engen Grenzen gleich zu erhalten. Es sei hier nur kurz erwähnt, daß der Umfang der Oxydationsvorgänge die Wärmebildung steigern oder einschränken kann, und daß ferner Vorrichtungen vorhanden sind, um die Wärmeabgabe je nach Bedarf zu regeln. Würde die Zelle ein Polysaccharid ohne weiteres in Kohlensäure und Wasser zerlegen, dann würde mit einem Schlage jene Wärmemenge frei werden, die beim Aufbau des betreffenden Kohlehydrates aus Kohlensäure und Wasser aufgewendet worden ist. Der Zelle wäre es sehr erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht, den Energieverbrauch der augenblicklichen Leistung anzupassen. Eine Abstufung der Infreiheitsetzung der Energie wäre nicht oder doch nur recht unvollkommen möglich.

Alle Körperzellen verfügen nun über Einrichtungen, um die zusammengesetzten Nahrungstoffe in einfachere Bruchstücke zu zerlegen. Der Abbau ist ein hydrolytischer. Er wird durch Fermente herbeigeführt, die die Zelle selbst bereitet. Sie sind ihre Werkzeuge, mit denen sie sich das zu oxydierende Material vorbereitet. Aus Glykogen werden durch Diastase Dextrine gebildet. Ferner entstehen Maltose und Glukose. Es vollziehen sich in den Körperzellen ganz entsprechende Vorgänge, wie im Darmkanal. Während jedoch die Fermente im Verdauungskanal be-

ständig ganz verschiedenartige Materalien abzubauen haben, steht die einzelne Zelle immer vor gleichen Aufgaben. Dank der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen fließt den Körperzellen unentwegt ein gleichartiges Nährmaterial zu. Es entstehen Abbaustufen, die der Zelle vertraut sind.

Es unterliegt keinem Zweifel mehr, daß die einzelne Zelle Traubenzucker abbaut. Dieser ist ihr entweder direkt zugeführt worden, oder sie hat ihn selbst durch Spaltung aus einem Polysaccharid, z. B. aus Glykogen, bereitet. Es fragt sich nun, welche Abbaustufen durchlaufen werden, bis Kohlensäure und Wasser als letzte Stoffwechselprodukte entstanden sind. Alles spricht dafür, daß eine direkte Oxydation von Glukose zu den genannten Produkten wohl kaum stattfindet. Der Abbau ist vielmehr ein stufenweiser. Sein Studium fesselt uns aus vielen Gründen in besonders hohem Maße. Die genaue Kenntnis aller Stufen, die beim Abbau einer Verbindung durchlaufen werden, gibt uns einen tiefen Einblick in die Vorgänge des Zellstoffwechsels und die Leistungen der einzelnen Zellarten. Wir wollen nicht nur wissen, welche Wege eingeschlagen werden, um zu den einzelnen Stoffwechselprodukten zu gelangen, weil uns die einzelnen Phasen wichtige Einblicke in die Art und Weise geben, wie die Zelle arbeitet, sondern vor allem auch deshalb, weil die neueste Forschung mit Sicherheit ergeben hat, daß die tierische Zelle imstande ist, Verbindungen bestimmter Art in solche ganz anderer Struktur zu verwandeln. So können die Kohlehydrate, wie schon betont, in Fett übergehen. Welche Zwischenstufe beim Abbau der Glukose bildet den Ausgangspunkt zu dieser Synthese? Welches ist das einfachst gebaute Material, das noch zu Synthesen Verwendung finden kann? Gibt es nur eine Art des Abbaues oder paßt die einzelne Zelle die Zerlegung der Glukose bestimmten Zwecken an? Das sind alles Fragen von grundlegender Bedeutung für die ganze Auffassung des Stoffwechsels.

Die Beantwortung der gestellten Fragen ist außerordentlich schwierig. Sie kann auf folgenden Wegen versucht werden. Wir verfüttern bestimmten Tieren alle jene Verbindungen, die wir von der Glukose ableiten können. Wir stellen uns z. B. die Frage, ob Glukonsäure[1]) vom tierischen Organismus verwertet wird. Dann gehen wir zur Zuckersäure[1]) über. Oder wir geben Milchsäure usw. Führen wir diese Substanzen per os zu, dann drohen uns Störungen von seiten der Darmflora. Die Darmbakterien können die verfütterten Produkte weiter umwandeln. Umgehen wir den Darmkanal und spritzen wir die Stoffe in die Blutbahn, dann schaffen wir zum vorneherein ganz unnatürliche Bedingungen. Der tierische Organismus arbeitet immer in sehr großen Verdünnungen. Wollen wir diesem Umstande Rechnung tragen, dann müssen wir entweder viel Flüssigkeit zuführen, oder aber die Substanz muß sehr langsam in Spuren dem Blute übergeben werden. Es ist klar, daß unter diesen Umständen die erhaltenen Resultate nicht eindeutig sein können.

In vieler Beziehung erhalten wir, wie es schon bei der Frage nach der Herkunft des Glykogens der Leberzellen erörtert worden ist[2]), bestimmtere Ergebnisse, wenn wir ein einzelnes Organ mit einer Flüssigkeit durchströmen, der wir die zu prüfende Substanz zusetzen. Wir sprechen von

[1]) Vgl. S. 36.
[2]) Vgl. hierzu S. 116.

Versuchen am „überlebenden" Organ. Verschwindet von dem zugeführten Produkte etwas und können wir gleichzeitig beweisen, daß dem verschwundenen Teil bestimmte, neu auftretende Verbindungen entsprechen, dann dürfen wir aus dem Befunde schließen, daß bestimmte Zellarten die zugeführte Verbindung verwerten können. Der negative Befund besagt nichts, weil der Einwand durchaus zu recht besteht, daß entweder die richtigen Bedingungen nicht getroffen worden sind, oder aber die Zusammenarbeit mehrerer Zellarten notwendig ist, um die betreffende Verbindung zu verarbeiten.

Manche Studien sind mit einzelligen Lebewesen gemacht worden. Wir können diese auf bestimmten Nährmaterialien züchten. Die Erfahrung hat gezeigt, daß verschiedene Zellarten eine bestimmte Verbindung in ganz verschiedener Weise abbauen und verwerten. Ja, man kann oft geradezu aus der Art der Verwendung einer bestimmten Substanz auf die Art der Zellen schließen.

Unter Berücksichtigung der vorhandenen, fast unüberwindlichen Schwierigkeiten, die sich dem Bestreben entgegenstellen, den stufenweisen Zuckerabbau durch direkte Versuche zu erschließen, darf es nicht überraschen, wenn wir zurzeit die Frage nach den einzelnen Abbaustufen der Glukose nur zum Teil genau beantworten können. Wir müssen uns in der Hauptsache damit begnügen, zu erörtern, welche Abbaustufen nach dem jetzigen Stand unseres Wissens in Betracht kommen. Erwähnt sei noch, daß die Zerlegung der Glukose Glukolyse genannt worden ist. Die Fermente, die diese herbeiführen, heißen glukolytische. Sie sind sicherlich nicht einheitlich in ihrer Wirkung. Man wird sie späterhin nach dieser zu gruppieren haben.

Zunächst ist zu erwähnen, daß im Harn in verschiedener Menge eine Säure auftritt, die zur Glukose in direkter Beziehung steht. Es ist dies die Glukuronsäure.[1]) Sie findet sich nicht in freiem Zustande, sondern ist immer mit bestimmten Verbindungen gekuppelt. Wir sprechen von gepaaarten Glukuronsäuren. Sie drehen nach links, während die Glukuronsäure selbst nach rechts dreht. Wir haben schon erwähnt, daß es zwei Formen von Glukuronsäurepaarlingen gibt.[2]) Alkohole können sich direkt mit Glukuronsäure paaren. Es sind eine große Anzahl derartiger Verbindungen verfüttert und der Harn dann auf den entsprechenden Paarling untersucht worden.[3]) Diese Untersuchungen führten zu außerordentlich wichtigen Resultaten. Man fand nämlich, daß der tierische Organismus manche Verbindungen, die an und für sich zur Kuppelung mit Glukuronsäure ungeeignet sind, soweit verändert, bis eine Paarung eintreten kann. Auf diese Weise konnte man die Leistungen der tierischen Zellen nach mancher Richtung eindeutig klarstellen.

Nach Verfütterung von Aldehyden fand man im Harn Glukuronsäure mit der dem Aldehyd entsprechenden, durch Reduktion aus diesen

[1]) Vgl. S. 39—41.

[2]) Vgl. hiezu S. 40.

[3]) Besonders *Jaffé, Hildebrand, Neuberg, Hämäläinen* und *Thomas* haben sich mit derartigen Untersuchungen beschäftigt. Vgl. die Literatur in *Emil Fromm:* Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen, S. 22—24. Karl J. Trübner, Straßburg 1903. — Ferner Biochem. Handlexikon, Bd. VII. Kapitel Terpene und ätherische Öle, bearbeitet von *Bartelt* (1911) und Bd. II. 521 (1911), Glukuronsäurepaarlinge, bearbeitet von *Neuberg* und *Rewald.*

gebildeten Alkoholgruppe gepaart. Ein Beispiel möge diesen Vorgang belegen. Nach Verabreichung von Chloralhydrat findet man im Harn die sogenannte Urochloralsäure. Diese besteht aus Glukuronsäure und Trichloräthylalkohol. Dieser ist durch Reduktion aus dem Chloralhydrat entstanden:

$$\underbrace{Cl_3C.C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}.H_2O}_{\text{Chloralhydrat}} + 2H = \underbrace{Cl_3C.CH_2.OH}_{\text{Trichloräthyl-alkohol}} + H_2O.$$

$$Cl_3C.CH_2.OH + \underbrace{C_6H_{10}O_7}_{\text{Glukuron-säure}} = \underbrace{Cl_3C.CH_2.O.C_6H_9O_6}_{\text{Urochloralsäure.}} + H_2O.$$

Auch Ketone werden reduziert. In anderen Fällen führt die Oxydation zum gewünschten Ziele. So wird z. B. Nitrotoluol zunächst in Nitrobenzylalkohol übergeführt. Dieser verbindet sich dann mit Glukuronsäure:

$$\underbrace{NO_2.C_6H_4.CH_3}_{\text{Nitrotoluol}} + O = \underbrace{NO_2.C_6H_4.CH_2.OH.}_{\text{Nitrobenzylalkohol.}}$$

$$NO_2.C_6H_4.CH_2.OH + C_6H_{10}O_7 = NO_2.C_6H_4.CH_2.O.C_6H_9O_6 + H_2O.$$

Man hat auch Wasseranlagerung beobachtet. Thujon=Tanazeton geht in Thujonhydrat über:

$$\underbrace{C_{10}H_{16}O}_{\text{Thujon}} + H_2O = \underbrace{O.C_{10}H_{17}.OH.}_{\text{Thujonhydrat}}$$

$$O.C_{10}H_{17}.OH + C_6H_{10}O_7 = \underbrace{O.C_{10}H_{17}O.C_6H_9O_6 + H_2O.}_{\text{Thujonhydratglukuronsäure.}}$$

Nicht jede Tierart vermag in allen Fällen derartige Umwandlungen zu vollziehen. Es ergeben sich interessante Unterschiede. Dieses Forschungsgebiet ist trotz sehr vieler Einzelbeobachtungen nur zum kleinsten Teil systematisch bearbeitet. Ein weiterer Ausbau dieser Untersuchungen wird ohne Zweifel der vergleichenden Physiologie manche wichtige Befunde liefern. Den ganzen Vorgang hat man als Schutzwirkung aufgefaßt. Durch die Kuppelung werden der Zelle schädliche oder doch die Zellfunktionen störende Substanzen unschädlich gemacht und gleichzeitig in eine Form übergeführt, in der sie leicht aus dem Körper durch die Nieren entfernt werden können.[1]) Die wichtigste, jedoch sicher nicht die einzige Bildungsstätte der gepaarten Glukuronsäuren ist die Leber.

Es fragt sich nun, ob wir in der Glukuronsäure ein normales Abbauprodukt des Traubenzuckers vor uns haben. Man könnte sich die folgende Vorstellung zu eigen machen. Der Abbau des Trauben-

[1]) Durch die Umwandlung und Kuppelung werden gleichzeitig stark oberflächenaktive Substanzen in weniger aktive und daher auch weniger adsorbierbare verwandelt. Vgl. *L. Berczeller:* Biochem. Zeitschr. 84. 75 (1917).

zuckers führt über die Glukuronsäure. Diese ist die erste oxydative Abbaustufe. Finden sich Substanzen vor, die zur Kuppelung mit ihr geeignet sind, so wird sie mit diesen gepaart und dadurch vor dem weiteren Abbau geschützt. Wir erhalten so Kenntnis von einer Abbaustufe der Glukose, die sonst unserer Beobachtung entgehen würde.

Gegen diese Annahme sind verschiedene Einwände möglich. Vor allem ist hervorgehoben worden, daß es nicht recht verständlich sei, weshalb bei der Oxydation der Glukose die Aldehydgruppe, die doch so leicht Sauerstoff aufnimmt, verschont bleibe und eine primäre Alkoholgruppe zuerst der Oxydation unterliege. Um dieser Schwierigkeit in der Vorstellung der Entstehung der Glukuronsäure aus der Glukose zu begegnen, hat man die Annahme gemacht[1]), daß diese sich zuerst mit der zu paarenden Verbindung kupple und erst dann die Oxydation einsetze. In diesem Falle wäre die Glukuronsäure kein normales Abbauprodukt der Glukose, sondern ihre Entstehung wäre ausschließlich an die vorausgehende Kuppelung der Glukose gebunden. Nun können wir im Reagenzglas Glukose mit Wasserstoffsuperoxyd in Glukuronsäure überführen.[2]) Ferner ist die Möglichkeit durchaus gegeben, daß die Zelle den Sauerstoff an beliebige, zur Aufnahme von solchem befähigte Stellen des Moleküls anlagern kann. Es werden die Oxydationen höchstwahrscheinlich durch Fermente vermittelt. Für diese sind bei ihrer Wirkung bestimmte Strukturverhältnisse maßgebend.

Es spricht somit nichts gegen die Annahme, daß die Glukuronsäure ein ganz normales Zwischenprodukt beim Abbau der Glukose ist. Leider verfügen wir über keine eindeutigen Beobachtungen, die beweisen, daß die Glukuronsäure im Zellstoffwechsel regelmäßig entsteht.[3]) Es ist zwar behauptet worden, daß im Harn freie Glukuronsäure auftreten könne, allein keine dieser Angaben hält einer kritischen Würdigung stand. Die verschiedenen Glukuronsäurepaarlinge sind verschieden leicht spaltbar. Vor allem zerfallen die ätherartig gebundenen Paarlinge leicht. So kann es sich leicht ereignen, daß der Harn z. B. nach einigem Stehen freie Glukuronsäure aufweist.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Glukuronsäure Beziehungen zu den Pentosen besitzt. Durch Kohlensäureabspaltung gelangt man zur Xylose.[4]) Es ist möglich, daß die Zellen des tierischen Organismus diesen Weg einschlagen, wenn sie aus Hexosen zu Pentosen gelangen wollen.

Sicher festgestellt ist, daß in den Geweben aus Traubenzucker Milchsäure entstehen kann. Unentschieden ist zurzeit noch,

---

[1]) Vgl. hierzu *Emil Fischer* und *O. Piloty:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **24**. 521 (1891).

[2]) *A. Jolles:* Biochem. Zeitschr. **34**. 242 (1911).

[3]) *Johannes Biberfeld* [Biochem. Zeitschr. **65**. 479 (1914)] macht gegen die Annahme, daß die Glukuronsäure das erste Oxydationsprodukt beim Abbau der Glukose sein könnte, geltend, daß Hunde und Kaninchen die subkutan und intravenös eingeführte Säure sehr bald quantitativ im Harn ausscheiden. Diese Beobachtung läßt sich nicht ohne weiteres auf die normalen Verhältnisse übertragen. Es könnte sehr wohl einen Unterschied ausmachen, je nachdem die Glukuronsäure in Zellen entsteht oder aber außerhalb solcher zugeführt wird.

[4]) Vgl. S. 27.

ob der Abbau immer über diese Zwischenstufe führt oder nur in bestimmten Fällen. Es sei gleich an dieser Stelle hervorgehoben, daß wir mehr als eine Quelle für die Milchsäure kennen. Gewisse Aminosäuren z. B. liefern beim Abbau auch diese Säure. Auch beim Durchleiten von Glyzerin durch die Leber konnte Milchsäure erhalten werden. Die entstehende Verbindung ist die d-Milchsäure.

Man ist unausgesetzt bemüht gewesen, die Einzelheiten des Kohlehydratstoffwechsels von den verschiedenartigsten Gesichtspunkten aus aufzuklären. Eine unübersehbare Anzahl von Fragestellungen drängt sich hier zusammen. Sie sind vom brennendstem Interesse. Wir wissen, daß mit der Aufklärung des Abbaues einer bestimmten Art von Verbindungen gleichzeitig tiefe Einblicke in die Umsetzung auch andersartiger Verbindungen gewonnen werden. Es kommt noch hinzu, daß Kohlehydratstoffwechsel und Muskeltätigkeit unzweifelhaft in engster Beziehung zu einander stehen. Mehr und mehr festigt sich die Ansicht, daß die Muskelzelle sich ihren Energiebedarf aus Traubenzucker oder einem Abkömmling davon erschließt.

Nun vollziehen sich alle Umsetzungen in Zellen an kleinsten Mengen. In kurzer Zeit werden die verschiedensten Umwandlungsstufen durchlaufen. Das ist der Grund, weshalb es nur so schwer gelingen will, in eindeutiger und direkter Weise den Abbau bestimmter Verbindungen in bestimmten Geweben klarzulegen. Glücklicherweise wurde man immer mehr darauf aufmerksam, daß die Hefezelle den Zucker in gleicher oder doch sehr ähnlicher Weise abbaut, wie die Muskelzelle. Es seien die wichtigsten Punkte zusammengestellt. Bei der alkoholischen Gärung spielt ohne Zweifel die Phosphorsäure eine bedeutsame Rolle. Sie ist zwar offenbar nicht ganz unentbehrlich, ist doch Zuckervergärung auch ohne sie beobachtet worden [1]), doch gewinnt man mehr und mehr den Eindruck, als ob ihr im allgemeinen eine große Wichtigkeit zukomme, und zwar vermutet man, daß sie in ihrer Verbindung mit Zucker die Geschwindigkeit des Gärvorganges regelt. [2]) Es bildet sich eine esterartige Verbindung zwischen Zucker und Phosphorsäure. [3]) Sie ist als Fruktosediphosphorsäure erkannt worden. Nun hat vor allem *Embden* mit seinen Schülern gezeigt, daß die Phosphorsäure in der Muskelzelle eine sehr wichtige Rolle spielt. Zunächst gelang ihm die Isolierung einer Substanz, die beim Abbau Phosphorsäure und Milchsäure liefert. [4]) Er nannte sie Laktazidogen und ist der An-

---

[1]) *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **103**. 320 (1920). — Vgl. auch *H. v. Euler:* Ebenda. **86**. 191 (1918).

[2]) *O. Meyerhof:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **102**. 191 (1918).

[3]) *L. Iwanoff:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**. 281 (1907). — *A. Harden* und *W. J. Young:* Proceed. of the Royal Soc. (B). **80**. 299 (1908); **81**. 528 (1909); **82**. 321 (1909). Biochem. Zeitschr. **32**. 173, 177 (1911). — *A. v. Lebedew:* Biochem. Zeitschr. **20**. 114 (1909); **28**. 213 (1909); **36**. 248 (1911); **39**. 155 (1912). Biochem. J. **12**. 87 (1918). — *H. Euler* und *G. Lundeqrist:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 97 (1911). — *H. Euler* und *A. Fodor:* Biochem. Zeitschr. **36**. 401 (1911). — *H. Euler, Ohlsen, Bächström* und *Berggren:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **76**. 468 (1912); **77**. 394 (1912). Zeitschr. f. Gärungsphysiol. **1**. 203 (1912). — *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **88**. 432 (1918).

[4]) *G. Embden, F. Kalberlah* und *H. Engel:* Biochem. Zeitschr. **45**. 5 (1912). — *G. Embden, W. Griesbach* und *Ernst Schmitz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **93**. 1 (1914); **98**. 181 (1917). — *G. Embden* und *Fritz Laquer:* Ebenda. **98**. 181 (1917); **113**. 1 (1921). — *G. Embden, Ernst Schmitz* und *Peter Meincke:* Ebenda. **113**. 10 (1921).

sicht, daß sie mit der Fruktosediphosphorsäure identisch sei. *Embden* konnte ferner feststellen, daß während der Muskeltätigkeit gebundene Phosphorsäure frei wird.[1]) Auch die Hefezelle vermag Kohlehydratester zu zerlegen.

Die Spaltung des Zuckers durch Hefe wird einem Komplex von Fermenten zugeschrieben, der einstweilen den Namen Zymase[2]) führt. Später wird man die einzelnen Fermente im Zusammenhang mit ihrer besonderen Wirkung bezeichnen, sobald das Wesen des stufenweisen Abbaues des Zuckermoleküls noch genauer erkannt ist. Die Zymase wird inaktiv, wenn man aus Hefe bereiteten Saft[3]) der Dialyse unterwirft. Dialysat und nichtdialysierender Teil sind für sich unfähig, Zucker zu zerlegen. Gibt man jedoch beide Lösungen zusammen, dann tritt wieder Gärung ein. An Stelle des Dialysates kann man auch gekochten, filtrierten Preßsaft aus Hefe verwenden. Es nimmt somit bei der Gärung ein Stoff in irgend einer Weise teil, der kochbeständig und dialysierbar ist. Seine Natur ist noch nicht aufgeklärt.[4]) Man hat einstweilen diesen unbekannten Stoff Koferment genannt.[5])

Es ist von größter Bedeutung, daß sich bei der Verfolgung der Atmungsvorgänge ganz entsprechende Beobachtungen machen ließen, wie bei der alkoholischen Gärung. *Meyerhof*[6]) verfolgte den Atmungsvorgang abgetöteter Hefezellen, d. h. er bestimmte den Sauerstoffverbrauch und fand, daß er aufhörte, wenn mit Azeton abgetötete Zellen abzentrifugiert und mehrfach mit Wasser gewaschen wurden. Wurde jedoch der wässerige Auszug aus Hefe, der für sich auch keine Atmung zeigte, zu den Zellen hinzugefügt, dann stellte sich wieder Sauerstoffverbrauch ein. Es ist somit in das Wasser ein Stoff übergegangen, der beim Atmungsvorgang eine bedeutsame, unentbehrliche Rolle spielt. Er ist ziemlich kochbeständig und dialysierbar. Bereitet man sich aus getrockneter Hefe einen Mazerationssaft, indem man auf sie Wasser einwirken läßt und dann filtriert oder zentrifugiert, dann zeigt der ungelöste Rückstand keinen Sauerstoffverbrauch, wohl aber der Auszug. Wird dieser der Dialyse unterworfen, dann verliert der nichtdialysierende Teil das Vermögen, Sauerstoff zu verbrauchen, aber auch das Dialysat atmet nicht. Gibt man beide Lösungen zusammen, dann stellt sich sofort wieder Atmung ein. Man erkennt ohne weiteres die große Ähnlichkeit, die im Vergleich zu den bei der alkoholischen Gärung gemachten Beobachtungen vorliegt. Man darf vermuten, daß Atmung und Beginn des Gärvorganges innig miteinander verknüpft sind. Wir werden später bei der Besprechung der Zellatmung auf diese Befunde zurück-

[1]) *G. Embden* und *H. Lawaczeck:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **127**. 181 (1922). Vgl. auch *G. Embden, Eduard Grafe* und *Ernst Schmitz:* Ebenda. **113**. 67 (1921). *G. Embden* und *Ed. Grafe:* Ebenda. **113**. 108 (1921). — *G. Embden* und *Erich Adler:* Ebenda. **113**. 201 (1921).

[2]) Vgl. a. u. *Emil Abderhalden* und *A. Fodor:* Fermentforschung. **5**. 138 (1921).

[3]) Durch Auspressen oder Mazerieren von Hefe gewonnen.

[4]) Man vermutet, daß Ketosäuren wirksam sind. Vgl. S. 127 ff.

[5]) *H. Harden* und *W. J. Young:* Proceed. of the Royal Soc. (B). **77**. 405 (1906); (B). **78**. 369 (1906); (B). **80**. 299 (1908). — *E. Buchner* und *Antoni:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 131 (1905). — *E. Buchner* und *Klatte:* Biochem. Zeitschr. **8**. 520 (1908). — *E. Buchner* und *H. Hahn:* Ebenda. **19**. 191 (1909); **27**. 418 (1910).

[6]) *Otto Meyerhof:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **101**. 165 (1918): **102**. 1, 185 (1918). — *Pflügers* Archiv, **170**. 367, 428, 1918; **175**. 20 (1919).

kommen. Im Zusammenhang mit den erwähnten Feststellungen an Hefezellen ist die folgende Beobachtung von größter Tragweite. Wird Muskelsubstanz zerkleinert und dann mit Wasser gründlich ausgezogen, dann verliert sie die Fähigkeit, Sauerstoff zu verbrauchen. Wird jedoch der wässerige Auszug wieder zugefügt, dann setzt die Atmung wieder ein! Man kann ihn vorher kochen, ohne daß der Erfolg des Zusatzes beeinträchtigt wird. Besonders wichtig ist nun die Feststellung, daß die durch Ausziehen mit Wasser inaktivierte Muskelsubstanz auch durch Zusatz von gekochtem und filtriertem Hefemazerationssaft wieder atmungsfähig wird, und umgekehrt kann man der Fähigkeit, Sauerstoff zu verbrauchen, beraubten Hefezellen durch Muskelkochsaft diese wiedergeben.[1])

Es gelang dann weiterhin aus allen tierischen Organen durch Kochen jenen Stoff oder Stoffkomplex zu gewinnen, der notwendig ist, damit die Atmung vor sich gehen kann. Gleichzeitig enthält das Kochwasser auch das für die alkoholische Gärung unentbehrliche Koferment. Es liegt sehr nahe, den sogenannten Atmungskörper, eben jenen Stoff, der für die Atmung unentbehrlich ist, und das Koferment der alkoholischen Gärung für identisch zu halten. Wir wollen jedoch dem für eine solche Auffassung noch nicht restlos genügenden Tatsachenmaterial nicht vorgreifen. Weitere Forschungen werden die Zusammenhänge erst vollkommen klären. Erst wenn die Natur des Kofermentes bekannt sein wird, wird man klar sehen und auch feststellen können, in welcher Art und Weise es in den ganzen Vorgang der Zuckerspaltung eingreift.[2]) In den tierischen Geweben findet sich ferner ein Hemmungskörper, der die Zymase in ihrer Wirkung beeinflußt. Aus diesem Grunde sind kalte Gewebsauszüge unwirksam. Erst durch Auskochen erhält man ein wirksames Koferment.[3])

Interessant ist auch die Beobachtung, daß die Atemtätigkeit durch Hexosediphosphorsäureester gesteigert wird. Auch hierin ist eine Analogie zum Gärungsvorgang vorhanden. Diese Feststellungen mögen genügen, um zu zeigen, mit welcher Berechtigung wir Forschungsergebnisse, die an einzelligen Lebewesen und insbesondere an Hefezellen erhalten worden sind, auf unseren Organismus übertragen.

Den größten Einfluß auf die ganzen Vorstellungen über den Zuckerabbau durch Hefezellen hat die Entdeckung von *Neuberg*[4]) ausgeübt, wonach diese und aus ihnen bereitete Preß- und Mazerationssäfte imstande sind, Brenztraubensäure, $CH_3.CO.COOH$, unter Abspaltung von Kohlensäure zu zerlegen. Der Vorgang wird einem Ferment, Karboxylase genannt, zu-

---

[1]) Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß auch vollständig bis zu den Bausteinen abgebautes Fleisch noch die Fähigkeit besitzt, atmungserregend zu wirken. Vgl. *O. Meyerhof: Pflügers* Archiv. **175**. 20 (1919).

[2]) *Carl Neuberg* nimmt Beziehungen der α-Ketosäuren zum Koferment an. Vgl. Biochem. Zeitschrift. 88. 145 (1918). — *H. Harden:* Biochem. Journ. **11**. 64 (1917).

[3]) Vgl. zu diesen Problemen auch die Vorlesungen über Fermente im 2. Band. Dort wird auch auf das Wesen der ganzen Vorgänge eingegangen.

[4]) *Carl Neuberg* und *L. Karczag:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 2477 (1911). — *C. Neuberg* und *P. Rosenthal:* Ebenda. **51**. 128 (1912); **61**. 171 (1914). — *C. Neuberg* und *N. Iwanoff:* Ebenda. **67**. 1 (1914). — Vgl. auch *W. Palladin, N. Gromoff* und *N. N. Montererde:* Ebenda. **62**. 137 (1914). — *C. Neuberg* und *L. Czapski:* Ebenda. **67**. 9 (1914). — Vgl. ferner *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **71**. 1 (1915). — Vgl. ferner *J. Bodnár:* Ebenda. **73**. 193 (1916). — *A. Bau:* Ebenda. **73**. 340 (1916).

geschrieben. Seine Wirkung ist vom oben erwähnten Koferment unabhängig. Beim Abbau der Brenztraubensäure entsteht neben Kohlensäure Azetaldehyd:

$$CH_3 . CO . COOH = CO_2 + CH_3 . C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}$$

Die Karboxylase ist überall da aufgefunden worden, wo Zymase vorhanden ist.[1]) Der Abbau der Brenztraubensäure kann dabei in Einzelheiten ein verschiedener sein. So wurde bei Zucker spaltenden Bakterien kein Aldehyd beobachtet.[2]) Offenbar entstanden Ameisen- und Essigsäure als Zwischenstufen. Als Endprodukt traten Kohlensäure und Wasserstoff auf. Es ist auch geglückt, den Nachweis zu führen, daß der Azetaldehyd weiter in Äthylalkohol übergeführt wird.[3])

Es muß noch hervorgehoben werden, daß die Karboxylase nicht nur die Ketosäure Brenztraubensäure unter Kohlensäureabspaltung in den zugehörigen Aldehyd verwandelt, sie greift vielmehr ganz allgemein α-Ketosäuren an. Ebenso steht die Fähigkeit der Hefezellen, Azetaldehyd zu Äthylalkohol zu reduzieren, nicht allein da. *Neuberg*[4]) hat in zahlreichen Versuchen gezeigt, daß Hefe viele andere Aldehyde in die entsprechenden Alkohole verwandelt.

Es ist von größter Bedeutung, daß es gelungen ist, bei der alkoholischen Gärung von Zucker Azetaldehyd nicht nur nachzuweisen, sondern durch Bindung mittelst eines Salzes der schwefeligen Säure in Form einer Komplexverbindung in großen Mengen festzulegen.[5]) Angewandt wurde unter anderem[6]) Dinatriumsulfit. Es reagiert, wie folgt, auf Aldehyde: $R . C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + Na_2 SO_3 + H_2 O = R . CH(OH) . (O . SO_2 Na) + Na(OH)$. Bei Festlegung des Azetaldehyds entsteht in größerer Menge Glyzerin.[7]) Man hat es in der Hand, seine Menge durch Steigerung oder Verminderung des Zusatzes von Dinatriumsulfit zu vergrößern oder zu verkleinern. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, daß es auch gelingt, Azetaldehyd unter Glyzerinbildung durch Tierkohle abzufangen.[8]) Diese adsorbiert den Aldehyd lebhaft. Je mehr Azetaldehyd durch Festlegung der Umwandlung in Äthylalkohol entzogen wird, um so mehr Glyzerin entsteht, und zwar konnte in jedem Augenblick der Gärung auf ein Molekül Azetaldehyd ein solches

---

[1]) *C. Neuberg* und *Joh. Kerb:* Bericht der Deutschen Chem. Gesellschaft **46**. 2225 (1913).

[2]) Vgl. *L: Karczag* und *E. Schiff:* Biochem. Zeitschr. **70**. 325 (1915).

[3]) *C. Neuberg* und *Elsa Reinfurth:* Biochem. Zeitschr. **89**. 365 (1918); **92**. 234 (1918).

[4]) Vgl. *Carl Neuberg* und Mitarbeiter *(Welde, Nord, Kerb):* Biochem. Zeitschr. **60**. 472 (1914); **62**. 470, 477, 482 (1914); **67**. 18, 24, 46, 104, 111 (1914); **92**. 96, 111 (1918).

[5]) Vgl. u. a. *L. Karczag* und *L. Móczár:* Biochem. Zeitschr. **55**. 79 (1913); **70**. 317 (1915). — *L. Karczag* und *Else Breuer:* Ebenda. **70**. 320 (1915).

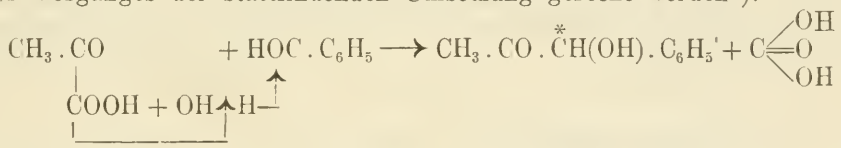
[6]) Vgl. hierzu *Carl Neuberg, Julius Hirsch* und *Elsa Reinfurth:* Biochem. Zeitschr. **105**. 307 (1920). — *Carl Neuberg* und *Elsa Reinfurth:* Ebenda. **106**. 281 (1920); Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **53**. 1039 (1920).

[7]) Vgl. hierzu auch *W. Connstein* und *K. Lüdecke:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **52**. 1385 (1919).

[8]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden:* Fermentforschung. **5**. 89, 110, 255 (1921). — *Emil Abderhalden* und *Susi Glaubach:* Ebenda. **6**. 143 (1922).

von Glyzerin.[1]) Diese Feststellung zeigt, daß zwischen der Bildung dieses dreiwertigen Alkohols und derjenigen von Brenztraubensäure bzw. Azetaldehyd und Äthylalkohol wechselseitige Beziehungen bestehen.

Carl Neuberg[2]) hat neuerdings noch eine weitere Art des Abfangens der Abbaustufe Azetaldehyd aufgefunden, die weit über die Feststellung dieses Produktes als Zwischenstufe im Abbau von Zucker hinaus größte Bedeutung hat. Er setzte zur Gärflüssigkeit, wobei er entweder die Gärung beim Traubenzucker bzw. der Fruktose oder aber bei der Brenztraubensäure einsetzen ließ, aromatische Aldehyde hinzu und machte dabei die wichtige Beobachtung, daß diese mit Azetaldehyd zu einem Ketonalkohol vereinigt wurden. Bei Anwendung von Benzaldehyd entstand l-Phenylazetylkarbinol bzw. l-Phenylbrenztraubenalkohol: $CH_3.CO.\overset{*}{C}H(OH).C_6H_5$. Es hat somit eine Synthese stattgefunden, und zwar in einer bisher in dieser Form nicht bekannten Weise. Es findet Verkuppelung von Kohlenstoff an Kohlenstoff statt. *C. Neuberg* schreibt diese Synthese einem besonderen Fermente, Karboligase genannt, zu. Da nun Benzaldehyd und Azetaldehyd an und für sich von Hefezellen nicht vereinigt werden, vielmehr die erwähnte Synthese nur eintritt, wenn Azetaldehyd im Augenblick der Entstehung beim Abbau von Zucker bzw. von Brenztraubensäure zugegen ist, so dürfte die folgende Formulierung des Vorganges der stattfindenden Umsetzung gerecht werden[3]):



Brenztraubensäure — Benzaldehyd — Phenylbrenztraubenalkohol.

Weitere Forschungen müssen lehren, welche Bedeutung den gemachten Feststellungen im Zellstoffwechsel zukommen. Sie eröffnen weite Möglichkeiten der Synthese hochmolekularer Verbindungen aus einfacheren Bruchstücken unter Zusammenfügung von Kohlenstoff an Kohlenstoff. Wir werden auf diese Art von Synthesen von verschiedenen Gesichtspunkten aus noch zurückkommen.

Kehren wir zur Frage der Zerlegung der Glukose bei der alkoholischen Gärung zurück, und betrachten wir zunächst die Bildung von Äthylalkohol unter der Annahme, daß Brenztraubensäure als Zwischenstufe des Abbaues von Glukose auftritt und diese durch die Karboxylase in Azetaldehyd übergeführt wird. Dieser kann dann, wie die folgenden Formeln zeigen, durch Wasserstoffanlagerung in Äthylalkohol übergehen:

$$CH_3.CO.COOH - CO_2 = CH_3.C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}$$

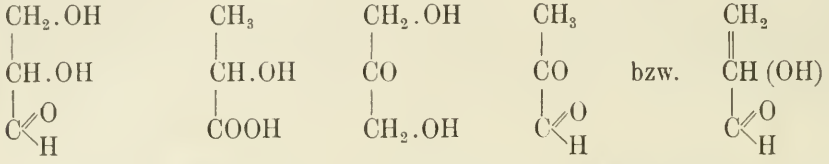
$$CH_3.C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + H_2 = CH_3.CH_2.OH.$$

[1]) *C. Neuberg* und *J. Hirsch:* Biochem. Zeitschr. **89**. 954 (1921).

[2]) *Carl Neuberg* und *Julius Hirsch:* Biochem. Zeitschr. **115**. 282 (1921). — *Carl Neuberg* und *Ludwig Liebermann:* Ebenda. **121**. 311 (1921). — *Carl Neuberg* und *Heinz Ohle:* Ebenda. **127**. 327 (1922); **128**. 610 (1922).

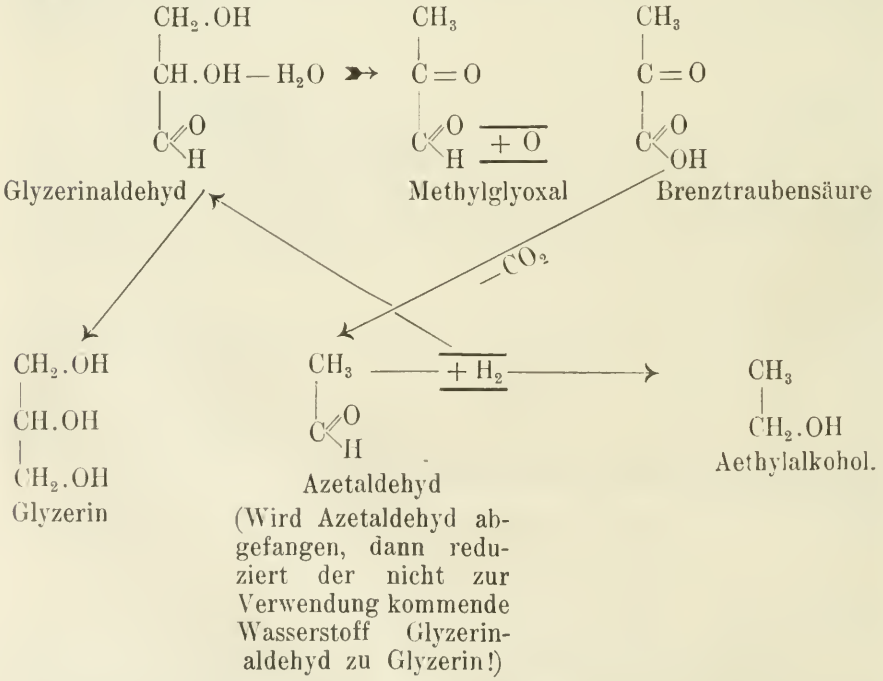
[3]) Vgl. *Carl Neuberg* und *Heinz Ohle:* l. c.

Es fragt sich nun, woher der Wasserstoff, der die Überführung des Aldehyds in Alkohol bewirkt, stammt. Eine Antwort auf diese Frage können wir erst geben, wenn wir noch tiefer in das Problem des Abbaues des Zuckermoleküls eingedrungen sind. Wie sein Abbau in allen Einzelheiten vor sich geht, wissen wir noch nicht genau, nur soviel scheint sicher zu sein, daß ein Produkt der Dreikohlenstoffreihe entsteht. Man hat an Glyzerinaldehyd, Milchsäure, Dioxyazeton und Methylglyoxal gedacht:



Glyzerinaldehyd Milchsäure Dioxyazeton Methylglyoxal.

Bei der alkoholischen Gärung hat man kleine Mengen von Azetaldehyd, Glyzerin und Milchsäure auch bei ungestörtem Ablauf gefunden.[1]) Nehmen wir an, daß beim Abbau des Zuckermoleküls Glyzerinaldehyd und Methylglyoxal durch Hefe entstehen, dann können wir uns folgendes Bild über die Entstehung aller bisher beobachteten Gärungsprodukte machen, wobei gleichzeitig ersichtlich ist, weshalb bei der Verhinderung der Überführung des Azetaldehyds in Äthylalkohol Glyzerin in entsprechender Weise entsteht:



[1]) Vgl. auch die Arbeiten von *H. Euler, Lebedew* u. a. in der Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1911 und 1912 und in den Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 1912. — *S. Kosty-*

Es ist nun *Neuberg*[1]) gelungen, noch eine dritte Form der Zuckerspaltung festzustellen. Läßt man die Gärung sich bei alkalischer Reaktion unter Anwendung von alkalisch reagierenden Salzen, wie Karbonaten, Bikarbonaten, Phosphaten usw., vollziehen, dann gehen zwei Moleküle Azetaldehyd unter Aufnahme von einem Molekül Wasser in Äthylalkohol und Essigsäure über. Auch in diesem Falle findet der sonst zur Hydrierung von Azetaldehyd zu Äthylalkohol dienende Wasserstoff zur Reduktion eines anderen Zuckerteils Verwendung. Es entsteht wiederum Glyzerin. Die Bildung der beiden ersten Produkte, der Essigsäure und des Äthylalkohols, kann man sich unter wechselseitiger Oxydation und Reduktion entsprechend der *Cannizzaro*schen Reaktion[2]) entstanden denken:

$$\left.\begin{matrix} CH_3 . C\langle^{O}_{H} \\ CH_2 . C\langle^{O}_{H} \end{matrix}\right\} + \begin{matrix} H_2 \\ O \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 . CH_2 . OH \\ CH_2 . COOH \end{matrix}$$

Da, wie erwähnt, zwei Moleküle Azetaldehyd verwendet werden, um ein Molekül Essigsäure zu bilden, ist zu erwarten, daß auf ein Molekül dieser Säure zwei Moleküle Glyzerin kommen. Die Erfahrung bestätigt diese Annahme.

Man kann die geschilderten drei, je nach den vorhandenen Bedingungen verlaufenden Arten des Zuckerabbaus[3]), wie folgt, in empirischen Formeln zusammenstellen:

1. gewöhnliche alkoholische Gärung: $C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\,C_2H_5 . OH + 2\,CO_2$.

2. Vergärung unter Zusatz von Sulfit oder Tierkohle: $C_6H_{12}O_6 \longrightarrow CH_3 . C\langle^{O}_{H} + CO_2 + C_3H_8O_3$.

3. Vergärung bei alkalischer Reaktion: $2\,C_6H_{12}O_6 + H_2O \longrightarrow CH_3 . COOH + C_2H_5 . OH + 2\,C_3H_8O_3 + 2\,CO_2$.

Daß es sich bei diesen Reaktionen nicht um Vorgänge handelt, die nur für die Hefezelle Gültigkeit haben, zeigt die Beobachtung, daß auch bei Gärungsvorgängen, an denen Bakterien beteiligt sind, Azetaldehyd eine ausschlaggebende Rolle spielt. Auch hier führte die Abfangemethode mittelst Sulfit (Kalziumsulfit) zur Festlegung dieses Aldehyds.[4])

Wenn wir auch noch weit davon entfernt sind, alle Einzelvorgänge, die dem Zuckerabbau bis zu den jeweiligen Endprodukten zugrunde liegen, klar übersehen und an Hand eindeutiger Tatsachen verfolgen zu können, so haben doch die angeführten Beobachtungen unsere Kenntnisse über den stufenweise Abbau organischer Verbindungen und insbesondere des Zuckermoleküls oder, noch schärfer umschrieben, der α-Ketosäuren und ganz

tschew: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **79**. 130 (1912). — *S. Kostytschew* und *Hübbenet:* Ebenda. **79**. 359 (1912). — *Eduard Buchner* und *Kurt Langheld:* Berichte d. Deutschen Chem. Ges. **46**. 1972 (1913). — *Eduard Buchner, Kurt Langheld* und *Siegfried Skraup:* Ebenda. **47**. 2550 (1914). — *Carl Neuberg* und *Joh. Kerb:* Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **47**. 2730 (1919).

[1]) Vgl. *C. Neuberg* und *J. Hirsch:* Biochem. Zeitschr. **100**. 304 (1919). — Vgl. auch *C. Neuberg, J. Hirsch* und *E. Reinfurth:* Ebenda. **105**. 307 (1920).

[2]) Vgl. *Cannizzaro: Liebigs* Annalen. **88**. 129 (1853).

[3]) Vgl. auch *P. Thomas:* Ann. Inst. Pasteur. **34**. 162 (1920).

[4]) Vgl. *C. Neuberg* und *F. F. Nord:* Biochem. Zeitschr. **96**. 133, 158 (1919).

besonders der Brenztraubensäure außerordentlich gefördert. Die bedeutsame Rolle, die der Azetaldehyd als Zwischenprodukt beim Abbau von Zucker bzw. von Brenztraubensäure spielt, hat noch durch die Feststellung, wonach Aldehyde die alkoholische Gärung anregen[1]), an Interesse gewonnen. Sie wirken vielleicht durch Aufnahme von Wasserstoff. Diese Annahme hat dadurch an Wahrscheinlichkeit gewonnen, daß der Nachweis geführt werden konnte, daß andere hydrierbare Verbindungen wie Ketone, Diketone und Disulfide, eine ähnliche Wirkung haben.[2])

Wir kommen nun zu der wichtigen Frage zurück, in welchen Bahnen der Abbau des Traubenzuckers sich im tierischen Organismus vollzieht. Bietet schon die Hefezelle der restlosen Lösung der Frage nach allen Zwischenstufen des Zuckerabbaus, die bis zu den Stoffwechselendprodukten führen, die größten Schwierigkeiten, so sind sie noch viel schwieriger zu beheben, wenn wir es mit einem ganzen Zellstaat zu tun haben. Die einzelnen Stoffwechselzwischenprodukte werden nur in Spuren gebildet und sofort nach ihrer Entstehung weiter verwandelt. Darüber besteht kein Zweifel, daß der Abbau auch in der tierischen Zelle stufenweise vor sich geht. Von allen zu erwartenden Zwischenstufen ist bis jetzt nur die d-Milchsäure (l)[3]) $\begin{array}{l} \quad\;\; COOH \\ \quad\;\; | \\ HO.C.H \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_3 \end{array}$ über jeden Zweifel sichergestellt.[4]) Die Konfiguration der d-Milchsäure ist durch Überführung von natürlicher l-Äpfelsäure $\begin{array}{l} \quad\;\; CO\,OH \\ \quad\;\; | \\ HO.C.H \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CO\,OH \end{array}$ in diese festgestellt worden.[5]) Es

l-Äpfelsäure

---

[1]) Vgl. *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. 88. 145 (1918); *C. Neuberg* und *M. Ehrlich:* Ebenda. **101**. 239, 276 (1919/20). — Vgl. auch *Emil Abderhalden:* Fermentforschung. 5. 105 (1921).

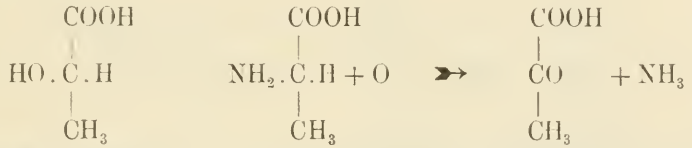
[2]) Vgl. *C. Neuberg* und *A. Levite:* Biochem. Zeitschr. **91**. 257 (1918); *C. Neuberg* und *F. F. Nord:* Ber. d. D. Ch. Ges. 52. 2237 und 2248 (1919). — *C. Neuberg* und *M. Ehrlich:* Biochem. Zeitschr. **101**. 276 (1920); hier findet sich weitere Literatur.

[3]) Nach der sterischen Beziehung der d-Milchsäure zur l-Äpfelsäure und dieser zur l-Weinsäure [vgl. *Karl Freudenberg* und *Fritz Brauns:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 55. 1339 (1922). — *A. Wohl* und *R. Schellenberg:* Ebenda. 55. 1404 (1922)] müßte die Milchsäure der angegebenen Konfiguration die Bezeichnung l-Milchsäure tragen. Vgl. hierzu auch die Bezeichnung des Fruchtzuckers als d-Fruktose, obwohl sie nach links dreht. Es ist zu befürchten, daß bei Einführung der Bezeichnung l-Milchsäure Verwirrung entstehen wird. Das Zweckmäßigste wäre wohl, die genetischen Beziehungen in einer Klammer hinter dem Namen der Verbindung anzugeben, also z. B. d-Milchsäure (l) zu schreiben. Deckt sich die Bezeichnung für den genetischen Zusammenhang mit derjenigen für das optische Verhalten, dann ist ein besonderer Hinweis auf erstere nicht erforderlich.

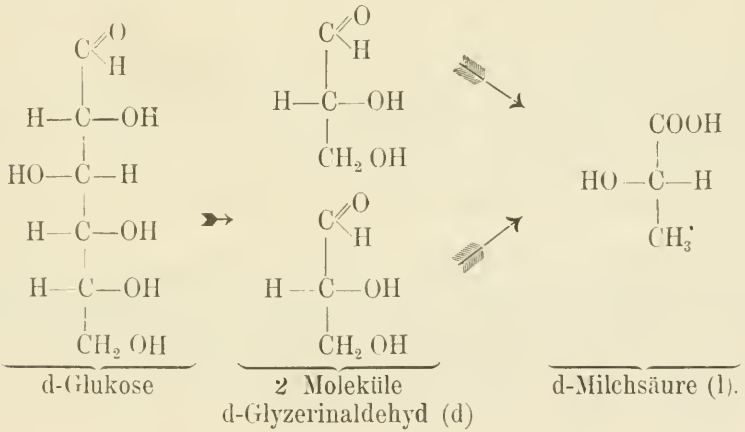
[4]) Vgl. auch *D. L. Forster* und *D. M. Moyle:* Biochem. J. **15**. 672 (1921).

[5]) *Karl Freudenberg:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2027 (1914). — *Karl Freudenberg* und *Fritz Brauns:* Ebenda. 55. 1339 (1922). — *A. Wohl* und *R. Schellenberg:* Ebenda. 55. 1404 (1922).

war schon lange bekannt, daß Milchsäure besonders in den Muskeln auftritt[1]), jedoch wurde ihre Herkunft zweifelhaft, nachdem man erkannt hatte, daß auch die Aminosäure d-Alanin = d-α-Aminopropionsäure Milchsäure liefern kann. Diese Verbindung steht außer zur d-Milchsäure auch in sehr naher Beziehung zur Brenztraubensäure, wie die folgenden Formeln zeigen:



Die letzten Zweifel darüber, ob auch aus Glukose Milchsäure entstehen kann, sind jetzt behoben. Es bleibt nun nur noch, festzustellen, wie die Bildung dieser Säure sich vollzieht. Es ist möglich, daß der Traubenzucker zunächst in zwei Moleküle d-Glyzerinaldehyd zerfällt und dieser dann in d-Milchsäure umgelagert wird[2]):

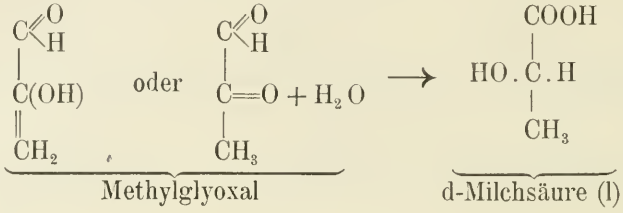


Es gibt noch zahlreiche andere Möglichkeiten des Abbaus des Traubenzuckermoleküls. Es ist wohl denkbar, daß es vor der Spaltung in sich

[1]) Vgl. *von Noorden* und *G. Embden:* Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. N. F. **1**. 1906. Die zahlreichen Arbeiten von *G. Embden* und seinen Mitarbeitern vergleiche z. B. Biochem. Zeitschr. **45**. 1—206 (1912). Hier findet sich auch weitere Literatur. — *W. M. Fletcher* und *F. Gowland Hopkins:* Journ. of physiol. **25**. 247 (1907). — *Johannes Müller:* Zentralbl. f. Physiol. **21**. 831 (1907). — *P. A. Lerene* und *G. M. Meyer:* The Journ. of Biol. Chem. **11**. 361 (1912); **12**. 265 (1912). — *Rudolf Türkel:* Biochem. Zeitschr. **20**. 431 (1909).

[2]) *Embden:* Biochem. Zeitschr. **45**. 1—206 (1912). — *Adam Loeb:* Ebenda. **50**. 451 (1913). — *Walter Griesbach:* Ebenda. **50**. 457 (1913). — *Otto v. Fürth:* Biochem. Zeitschr. **64**. 131, 155 (1914); **69**. 199 (1915).

Veränderungen erfährt, die die Spaltung vorbereiten. Auch als Abbaustufen kommen noch andere Verbindungen als die erwähnten in Frage. In erster Linie sei der Bildung von Methylglyoxal gedacht.[1]) Die Annahme dieser Abbaustufe hat dadurch an Wahrscheinlichkeit gewonnen, daß es geglückt ist, in den Geweben Fermente nachzuweisen, die sie in Milchsäure verwandeln[2]):



Dieser Vorgang könnte auch reversibel sein. Das Ferment, das die Umwandlung vollzieht, ist Glyoxalase genannt worden.

In diesem Zusammenhang sei auf die außerordentlich wichtige Tatsache hingewiesen, daß viele Beobachtungen dafür vorliegen, daß die einzelnen Umwandlungsvorgänge umkehrbarer Natur sind. Gleichzeitig erkennen wir beim tieferen Eindringen in die Einzelheiten des Abbaues der Kohlehydrate, daß es im allgemeinen keinen in sich abgeschlossenen Stoffwechsel der einzelnen organischen Nahrungsstoffe gibt. Der Abbau aller führt zu gemeinsamen Abbaustufen, und zwar finden sich diese in der Hauptsache im Gebiete der Drei- und Zweikohlenstoffreihe. Von ihnen aus kann der Abbau weiter gehen, oder aber es setzen Aufbauvorgänge ein. Von diesen Gesichtspunkten aus müssen wir jede einzelne Umwandlung der einzelnen Zwischenstufen betrachten und uns immer nach Übergangsverbindungen zu anderen Klassen von organischen Nahrungsstoffen umsehen.

Einen weiteren Wendepunkt in der ganzen Auffassung des Abbaues des Traubenzuckers in unseren Geweben bedeutet der Befund von *Stepp*[3]) wonach Azetaldehyd im Blute und im Harn feststellbar ist. Ferner konnte *Hirsch*[4]) zeigen, daß Froschmuskelbrei aus Kohlehydraten Azetaldehyd hervorgehen läßt. Damit ist der Azetaldehyd als ein Abbaustoff im intermediären Zuckerabbau festgestellt.

Es ist naheliegend, die Entstehung des Azetaldehyds in entsprechender Weise anzunehmen, wie wir es S. 127 bei der alkoholischen Gärung

---

[1]) Vgl. *Dakin* und *Dudley:* The Journ. of Biol. Chem. **14**. 155 (1913); **15**. 127 (1913). — *P. A. Levene und G. M. Meyer:* Ebenda. **14**. 551 (1913). — Vgl. auch *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **49**. 502 (1913). — *A. J. Ringer:* Journ. of Biol. Chem. **15**. 146 (1913).

[2]) *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **49**. 502 (1913); **51**. 484 (1913). — *H. D. Dakin* und *H. W. Dudley:* Journ. of Biol. Chem. **14**. 155, 423 (1913); **15**. 463 (1913).

[3]) *W. Stepp:* Biochem. Zeitschr. **107**. 60 (1920). — *W. Stepp* und *H. Lange:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **134**. 47 (1920). — *W. Stepp* und *R. Feulgen:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **114**. 301 (1921); **119**. 72 (1922).

[4]) *Julius Hirsch:* Biochem. Zeitschr. **117**. 113 (1921).

geschildert haben, d. h. es kommt als Vorstufe Brenztraubensäure in Frage, die unter Kohlensäureabspaltung den genannten Aldehyd liefert. In diesem Zusammenhang sei folgender Beobachtungen gedacht. Es konnte gezeigt werden[1]), daß Brenztraubensäure beim Durchleiten durch die Leber zu d-Milchsäure reduziert wird. Es liegt auch hier ein umkehrbarer Vorgang vor:

$$\underbrace{CH_3.CH(OH).COOH}_{\text{Milchsäure}} \overset{-H_2}{\underset{+H_2}{\rightleftarrows}} \underbrace{CH_3.CO.COOH}_{\text{Brenztraubensäure.}}$$

Es wurde ferner festgestellt, daß aus Brenztraubensäure in der Leber Azetessigsäure entsteht. Ein direkter Übergang ist kaum anzunehmen, vielmehr dürfte der Weg über Azetaldehyd führen. Es ist aber auch denkbar, daß der gebildete Aldehyd in Essigsäure übergeht[2]) und diese Azetessigsäure liefert:

$$CH_3.C\overset{O}{\underset{H}{\swarrow}} + O \longrightarrow CH_3.C\overset{O}{\underset{OH}{\swarrow}} \cdot 2(CH_3.COOH) \overset{-H_2O}{\underset{+H_2O}{\rightleftarrows}} CH_3.CO.CH_2.COOH.$$

Auch hier treffen wir wieder auf eine bedeutungsvolle Beziehung. Mit der Essigsäure und der Azetessigsäure stoßen wir auf Zwischenstufen, die zu der Fettsäurereihe hinüberführen! In diesem Zusammenhange sei noch des interessanten Befundes von *Fricke*[3]) gedacht, wonach im Harn bei schwerem Diabetes melitus die Verbindung $CH_3.CH(OH).CH_2.C\overset{O}{\underset{H}{\swarrow}}$ in allerdings sehr kleinen Mengen aufgefunden werden konnte. Diese Verbindung ist in mehr als einer Hinsicht von Interesse. Sie zeigt Beziehungen zur β-Oxybuttersäure (siehe hierzu Vorlesung X): $CH_3.CH(OH).CH_2.COOH$ und zum Azetaldehyd. Schließlich sei noch erwähnt, daß man beim Durchleiten von Azetaldehyd durch die Leber und beim Vermischen dieser Verbindung mit Organbrei Äthylalkohol[4]) erhält. Würde es gelingen, Brenztraubensäure im tierischen Organismus nachzuweisen und den Beweis eindeutig zu führen, daß diese Verbindung auch von Organmazerationssäften bzw. durch lebende Zellen unter Kohlensäureabspaltung in Azetaldehyd übergeht[5]), dann ließe sich der

---

[1]) *G. Embden* und *M. Oppenheimer:* Biochem. Zeitschr. **45**. 34 (1922).

[2]) *A. Loeb:* Biochem. Zeitschr. **47**. 118 (1912). — *G. Embden* und *A. Loeb:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **88**. 246 (1913).

[3]) *Robert Fricke:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **118**. 218 (1922).

[4]) Vgl. *Batelli* und *L. Stern:* Biochem. Zeitschr. **28**. 147 (1910); **29**. 130 (1910). — *J. Parnas:* Biochem. Zeitschr. **28**. 274 (1910). — *Gustav Embden* und *Karl Baldes:* Ebenda. **45**. 157 (1912). — Vgl. hierzu auch *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **51**. 484 (1913).

[5]) Vgl. *M. Tschernorutzki:* Biochem. Zeitschr. **43**. 486 (1912). — *P. A. Lerene* und *G. M. Meyer:* Journ. of Biol. Chem. **17**. 443 (1914).

Glukoseabbau in Zellen der Tiere in sehr nahe und vielleicht sogar vollkommen übereinstimmende Beziehung zu demjenigen in der Hefezelle bringen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß nur die richtigen Bedingungen noch nicht getroffen sind, und der Nachweis des Vorkommens und des Abbaues der Brenztraubensäure doch noch glückt.[1])

Die Feststellung, wonach tierische Gewebe aus Azetaldehyd Äthylalkohol bilden können, hat durch die Beobachtung, daß in der Pflanzenwelt auch Alkohol gebildet wird, und die Mitteilung von *Stoklasa*[2]), wonach Organe von Tieren normaler Weise in ihrem Stoffwechsel diese Verbindung bilden, ganz wesentlich an Interesse und Bedeutung gewonnen. Es ist jedoch bis heute nicht geglückt, die Frage klar zu entscheiden, ob tierische Gewebe unter normalen Verhältnissen Glukose über Alkohol abbauen. Man hat auch prinzipielle Bedenken gegen eine solche Annahme geltend gemacht. Wir wissen, daß der Alkohol ein ausgesprochenes Protoplasmagift ist. Sollte nun die Zelle selbst eine Verbindung erzeugen, die ihr schädlich werden kann? Es ist dies durchaus möglich. Fast jedes Stoffwechselzwischenprodukt kann in genügender Konzentration Zellen schädigen. Die Zelle arbeitet unter normalen Verhältnissen immer nur in Spuren. Jede Zwischenstufe wird rasch durchlaufen. Kaum ist eine Stufe erreicht, so ist der Vorgang des Auf- oder Abbaues auch schon weiter geleitet. Das erschwert unsere Forschung auf diesem Gebiete so sehr. Wenn nicht die Zelle eine Anomalie aufweist, die verhindert, daß gebildete Zwischenprodukte vollständig verwertet werden, oder wenn es uns nicht gelingt, durch experimentelle Eingriffe irgend ein Zwischenprodukt zur Anhäufung zu bringen, so entgehen uns die einzelnen Abbaustufen. Hier wird erst Klarheit eintreten, wenn die Mikrochemie uns weitere Hilfsmittel an die Hand gegeben hat.

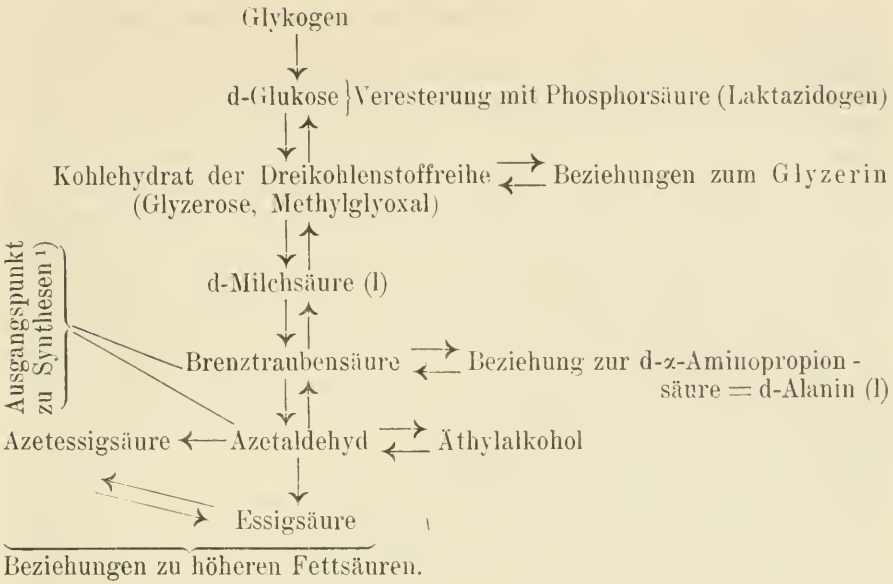
Überblicken wir alles, was wir bis jetzt über den Glukoseabbau in unseren Geweben wissen, so können wir zur Zeit folgende Zusammenstellung geben, wobei noch zu bemerken ist, daß es fraglich ist, ob die Umwandlung direkt beim Traubenzucker einsetzt, oder aber von einem noch unbekannten der Glukose nahestehenden Umwandlungsprodukt ausgeht.[3])

---

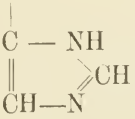
[1]) Eigene Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß dem Blut zugesetzte Brenztraubensäure unter Azetaldehydbildung zerlegt wird und ebenso scheinen Organe diesen Abbau vollziehen zu können, doch sind die erhaltenen Ergebnisse noch nicht eindeutig und sicher genug.

[2]) Vgl. hierzu u. a. *Julius Stoklasa, John Jelinek* und *Eugen Vitek: Hofmeisters* Beitr. **3**. 460 (1903) u. Zeitschr. f. Zuckerind. Böhmens. **27**. 633 (1903). — *Julius Stoklasa, Adolf Ernest* und *Karl Chocensky:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **50**. 303 (1907) u. **51**. 156 (1907). — *Julius Stoklasa* und *F. Czerny:* Berichte d. Deutschen Chem. Ges. **36**. 4058 (1903). — *Julius Stoklasa: Pflügers* Archiv. **101**. 311 (1904); Zentralbl. f. Physiol. **17**. 465 (1903); Berichte d. Deutschen Chem. Ges. **38**. 664 (1905). — Vgl. auch über die angebliche Auffindung von Äthylalkohol in normalen Organen und im Blut: *W. Hutson Ford:* Journ. of Physiol. **34**. 430 (1907). — *Felix Reach:* Biochem. Zeitschr. **3**. 326 (1907).

[3]) Vgl. hierzu *Fritz Laquer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **116**. 169 (1921).



Wir kennen noch eine weitere Umwandlung des Traubenzuckers, die neue Beziehungen der Kohlehydrate zu anderen Gruppen von Verbindungen ermöglicht. *A. Windaus* und *F. Knoop*[2]) beobachteten nämlich, daß bei der Einwirkung von Zinkhydroxyd-Ammoniak, $Zn(OH)_2 . 4\,NH_3$, auf Glukose im Sonnenlicht bei Zimmertemperatur Methylimidazol:



sich bildet.

Der Bildung dieser Verbindung aus Traubenzucker dürfte wohl eine Spaltung der Glukose in Methylglyoxal, $CH_3 . CO . CHO$, vorausgehen. Dieses liefert mit Ammoniak und Formaldehyd leicht Imidazol. Diese Umwandlung erweckt deshalb unser besonderes Interesse, weil wir dem Imidazolring einmal bei einer Aminosäure, dem Histidin, begegnen und ferner bei den Purinbasen. Die Möglichkeit ist gegeben, daß der Traubenzucker auch im Zellstoffwechsel in Imidazol übergeführt werden kann und sich so Beziehungen zu stickstoffhaltigen Verbindungen ergeben, die sich nicht ohne weiteres aus der Struktur der einzelnen Produkte ableiten lassen.

Nach der jetzt herrschenden Annahme vollzieht sich der Abbau der Glukose in den Zellen teils ohne, teils mit Sauerstoff. Die ersten Eingriffe sind Spaltungen und molekulare Umlagerungen. Erst in späteren

[1]) Vgl. S. 134.

[2]) *A. Windaus* und *F. Knoop:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 38. 1166 (1905). — Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 6. 392 (1905).

Phasen des Abbaus setzen Oxydationen ein. In diesem Zusammenhang sei ganz kurz ein Problem von allergrößtem Interesse gestreift, auf das wir später noch eingehend zurückkommen.[1]) Es handelt sich um die Lieferung der bei der Muskelarbeit notwendigen Energie. Wir wissen jetzt, daß die Muskelzelle als Maschine betrachtet, keine kalorische, sondern eine chemodynamische ist, d. h. es findet nicht eine Umwandlung von chemischer Energie in Wärme und eine weitere in Arbeitsenergie statt, vielmehr ist die Verwertung der chemischen Energie eine direkte. Ferner hat es sich herausgestellt, daß man bei der Muskeltätigkeit und der ihr zugrunde liegenden Vorgänge drei Phasen zu unterscheiden hat, nämlich: 1. die Kontraktion des Muskels. Sie vollzieht sich, ohne daß Sauerstoff verwendet wird. Somit stammt die zu dem erwähnten Vorgang notwendige Energie aus Spaltungsvorgängen. Sie wird bei der Zerlegung von Traubenzucker oder einer ihm verwandten Verbindung in Milchsäure in Freiheit gesetzt. Der Energiebedarf für den Kontraktionsvorgang ist gering. Es folgt dann 2. die Periode der Erschlaffung und an diese schließt sich 3. die Periode der Erholung und Wiederherstellung an. Es scheint, daß im ersten und zweiten Stadium, dem der Zusammenziehung und dem der Erschlaffung, in der Hauptsache physikalisch-chemische Kräfte eine Rolle spielen. Bei der ersteren wird offenbar Quellungsenergie verbraucht, die in der Zeit der Erschlaffung wiedergebildet wird. In der Periode der Erholung wird Sauerstoff zur Wiederherstellung jenes Zustandes verbraucht, der erforderlich ist, um auf einen Reiz hin, der in gewissem Sinne mit einem Anstoß vergleichbar ist, wieder eine Zusammenziehung auslösen zu können. Es ist selbstverständlich von allergrößtem Interesse alle diese Phasen in allen Einzelheiten mit den Teilvorgängen des Zuckerabbaus in Zusammenhang zu bringen. Gewiß hat jede Abbaustufe neben ihrer Bedeutung als Energiequelle noch eine ganz besondere Rolle bei bestimmten Phasen der Muskeltätigkeit zu spielen.

Daß Arbeitsleistung ohne Sauerstoff möglich ist, beweisen u. a. die Beobachtungen von *Hermann*[2]), *Pflüger*[3]) und *Bunge*[4]). *Hermann* wies nach, daß ein ausgeschnittener Muskel, aus dem kein Sauerstoff mehr auspumpbar ist, in einem sauerstofffreien Medium arbeiten und Kohlensäure erzeugen kann. Daneben beobachtete *Hermann* noch die Bildung einer Säure (Milchsäure). *Pflüger* gelang es, einen Frosch bei einer Temperatur von wenigen Graden über 0° in einer sauerstofffreien Atmosphäre 25 Stunden lang lebensfähig zu erhalten. Dabei schied das Versuchstier beträchtliche

---

[1]) Vgl. hierzu: *A. V. Hill:* J. of Physiol. **46**. 28, 435 (1913); **48**. XI (1914); Physiol. Reviews. **2**. 310 (1922). — *V. v. Weizsäcker:* Sitzungsber. der Heidelberger Ak. d. Wissenschaften. Math.-naturw. Klasse. Jg. 1917. 8. Abhandl.; Münchner med. Wochenschr. Nr. 7, 247 und Nr. 8, 257 (1915). — Vgl. auch *J. Parnas: Pflügers* Arch. **134**. 441 (1910). — *J. Parnas* und *R. Wagner:* Biochem. Zeitschr. **61**. 387 (1814). — *J. Parnas:* Zentralbl. f. Physiol. **30**. 1 (1915). — *J. Bernstein: Pflügers* Arch. **159**. 521 (1914). — *Otto Meyerhof: Pflügers* Arch. **175**. 88 (1919); **182**. 232, 284 (1920); **185**. 11 (1920); **188**. 114 (1921); **195**. 22 (1922). — Vgl. auch *J. v. Kries:* Ebenda. **190**. 66 (1921). — *W. Hartree* und *A. V. Hill:* Journ. of physiol. **54**. 84 (1920); **55**. 133 (1921). — Vgl. ferner *Jakob K. Parnas:* Biochem. Zeitschr. **116**. 71, 102 (1921).

[2]) *Hermann:* Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867.

[3]) *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **10**. 251 (1875).

[4]) *G. Bunge:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8. 48 (1883/84); **12**. 565 (1888); **14**. 318 (1889).

Kohlensäuremengen aus. Schließlich wies *G. v. Bunge* nach, daß der Spulwurm der Katze, Ascaris mystax, 4—5 Tage in vollkommen sauerstofffreien Medien leben und sich gleichzeitig äußerst lebhaft bewegen kann. *Weinland*[1]) und später *Lesser*[2]) haben weiterhin ausführliche Studien über den Stoffwechsel mancher Tiere in Abwesenheit von Sauerstoff gemacht und interessante Befunde erhalten.

Um weitere Einblicke in mögliche Abbaustufen und Zwischenglieder zwischen verschiedenen Klassen von Verbindungen zu erhalten, hat man verschiedene Substanzen auf ihr Vermögen, in Glykogen überzugehen, geprüft. Die meisten dieser Versuche sind an der überlebenden Leber ausgeführt worden. Es zeigte sich, daß zu derartigen Versuchen sich nur das ganz lebensfrische Organ eignet. Es muß wenige Minuten nach dem Tode des Tieres zur Durchblutung kommen.[3]) Aus Dextrose und Lävulose bilden die Leberzellen direkt Glykogen. Galaktose und Maltose werden nicht verwendet. Die erstere muß ohne Zweifel vorher in Glukose umgelagert und die letztere in ihre Komponenten gespalten sein. Diese Feststellungen, wonach die überlebende Leber imstande ist, Glykogen aus bestimmten Bausteinen aufzubauen, eröffneten die Möglichkeit, eine ganze Reihe von Verbindungen als Baumaterial für dieses Polysaccharid zu prüfen, die einerseits beim Abbau von Glukose sich bilden oder aber andrerseits als Stufen beim Aufbau von Traubenzucker aus nicht zuckerartigem Material in Frage kommen könnten. Dazu ist zu bemerken, das man wohl nicht fehl geht, wenn man annimmt, daß die Abbau- und Aufbaustufen zum Teil, wenn nicht sogar vollständig identisch sind, d. h. es sind wahrscheinlich die Auf- und Abbaureaktionen reversibel. Als Glykogenbildner sind bis jetzt bei solchen Durchblutungsversuchen erkannt worden: d-Milchsäure(l) $CH_3.CH(OH).COOH$; Glyzerinsäure $CH_2(OH).CH(OH).COOH$; Glyzerinaldehyd $CH_2(OH).CH(OH).C{<}^{O}_{H}$; Glykol $CH_2(OH).CH_2(OH)$; Glykolaldehyd $CH_2(OH).C{<}^{O}_{H}$; Glykolaldehyddikarbonsäure $COOH.CH(OH).CO.COOH$. Aus Glykolsäure, $CH_2(OH).COOH$, Glyoxylsäure, $C{<}^{O}_{H}\cdot COOH$. Brenztraubensäure[4]), $CH_3.CO.COOH$, vermochte die überlebende Leber kein Glykogen zu bilden. Auch Aminosäuren, wie Alanin und Serin, wurden nicht verwandelt. Nun darf man bei Versuchen an isolierten Organen die positiv ausgefallenen Versuche wohl ohne weiteres in dem Sinne verwerten, daß die betreffenden Substanzen den sie verwendenden Zellen, im vorliegenden Fall den Leberzellen, nicht fremd sind. Man darf vielmehr mit größter Wahrscheinlichkeit

---

[1]) Von den wichtigen Arbeiten von *E. Weinland* sei genannt: Zeitschr. f. Biologie. **42**. 55 (1901).

[2]) Vgl. den zusammenfassenden Vortrag von *E. J. Lesser:* Das Leben ohne Sauerstoff. Verhandl. der physiol. Gesellschaft. Berlin. **37**. 1 (1912). — Zeitschr. f. Biologie. **51**. 487 (1907); **53**. 533 (1909); **54**. 1 (1910); **56**. 467 (1911).

[3]) *Luchsinger:* In.-Diss. Zürich 1875. — *Grube: Pflügers* Archiv. **107**. 483 (1905); **118**. 1 (1907). — *J. Parnas* und *Julius Baer:* Biochem. Zeitschr. **41**. 386 (1912). — *H. K. Barrenscheen:* Biochem. Zeitschr. **58**. 277 (1914).

[4]) *P. Mayer:* (Biochem. Zeitschr. **40**. 441 [1912]) hält die Glykogenbildung aus Brenztraubensäure für wahrscheinlich erwiesen.

annehmen, daß die zur Glykogenbildung geeigneten Baumaterialien auch im normalen Stoffwechsel auftreten und in gleicher Weise Verwendung finden können. Dagegen darf man die negativ verlaufenen Versuche nicht als entscheidend dafür betrachten, daß der tierische Organismus jene Stoffe, die nicht zu Glykogen führten, nicht in Kohlehydrate verwandeln kann. Wir wissen, daß zahlreiche Organe im Organismus zusammen arbeiten. Das eine fördert einen Vorgang bis zu einer bestimmten Stufe, übergibt diese dann einem anderen Gewebe, das nun seinerseits eine weitere Umwandlung vollzieht. Erst wenn der Versuch am überlebenden Organ auf viele verschiedene Organe ausgedehnt worden ist und vor allem Versuche an kombinierten Organpräparaten, d. h. unter Verwendung mehrerer gleichzeitig durchströmter Organe durchgeführt worden sind, kann man zu eindeutigen Ergebnissen gelangen. Endlich muß der Versuch am ganzen Tiere, sei es nun, daß man die Substanzen verfüttert oder aber unter Umgehung des Darmkanales in die Blutbahn bringt, herangezogen werden.

Fassen wir nun zusammen, was wir über die Verarbeitung der Kohlehydrate in den Zellen der Gewebe wissen, dann ergibt sich folgendes Bild. Die Zellen verfügen über Fermente, die es ihnen ermöglichen, Kohlehydrate, die aus mehreren einfachen Sacchariden aufgebaut sind, unter Wasseraufnahme in ihre Bausteine zu zerlegen. Soweit unsere jetzigen Kenntnisse reichen, kommen nur Polysaccharide der Hexosen für den Zellstoffwechsel in Betracht, wenn wir von den eigentlichen Glukosiden absehen. Die Zellen bilden über mehrere Zwischenstufen — Dextrine genannt — Glukose. In dieser Form kommt der Zucker im Organismus zum Transport. Die Synthese der Polysaccharide geht von der Glukose aus und ebenso beginnt der tiefere Abbau der Kohlehydrate wohl fast ausnahmslos bei ihr. Sie wird schließlich in Kohlensäure und Wasser übergeführt. Dabei wird ganz genau jene Energiemenge frei, die notwendig war, um sie aus Wasser und Kohlensäure aufzubauen. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß jemals eine direkte Oxydation der Glukose zu den genannten Endprodukten stattfindet. Der Abbau der Glukose ist vielmehr ein stufenweiser. Es erfolgen zunächst Spaltungsvorgänge. Diese führen zu Abbaustufen, die uns den Weg zeigen, auf dem die Kohlehydrate mit Verbindungen anderer Körperklassen in Verbindung treten können. Ferner erkennen wir die Brücken, die umgekehrt von anderen Verbindungen zu den Kohlehydraten hinüberführen. Wir können zur Zeit nur einzelne dieser Abbaustufen mit einiger Wahrscheinlichkeit als im Zellstoffwechsel auftretend angeben. Es unterliegt keinem Zweifel, daß ihre Anzahl viel größer ist, als man im allgemeinen annimmt.

Dieser stufenweise Abbau ermöglicht es der Zelle, ohne Sauerstoffverbrauch das Glukosemolekül zu zerlegen. Die Zelle bereitet sich Verbindungen aller Art, die für sie oder andere Zellarten von größter Bedeutung sind. Bei jeder Zwischenstufe kann Halt gemacht und irgend eine Synthese in die Wege geleitet werden. Gleichzeitig setzt die Zelle auf diese Weise die in der Glukose enthaltene Energiemenge in Teilbeträgen in Freiheit. Die Zelle regelt beim stufenweisen Abbau ihren Energiewechsel in feinster Weise. Es eröffnen sich uns außerordentlich wichtige Einblicke in das feinere Getriebe der Zellen. Wir verstehen, weshalb trotz Anwesen-

heit von Sauerstoff und Glukose und den die Oxydation vermittelnden Stoffen die Bildung von Kohlensäure und Wasser nicht direkt einsetzt. Es müssen Spaltungsvorgänge vorausgehen, die von der Zelle von Fall zu Fall in bestimmter Weise in die Wege geleitet werden. Wenn wir von einer Leitung bestimmter Vorgänge durch Zellen sprechen, wollen wir damit nicht zum Ausdruck bringen, daß die Zelle durch ein eigenes Zentralorgan irgend welcher Art aktiv Vorgänge unterbricht, einleitet oder durchführt. Es ist vielmehr an eine Art von Selbstregulation zu denken, etwa in der Art, daß ein bestimmter Zustand nach physikalischen und chemischen Gesetzen bestimmte Vorgänge auslöst, sie zum Stillstand bringt oder in rückläufigem Sinne beeinflußt. Diesen Gesetzmäßigkeiten müssen wir nachgehen. Wir kennen sie noch nicht und können sie auch nicht kennen, weil einmal immer noch der chemische und physikalische Bau der Zelle nur ungenügend erkannt ist, und ferner bisher nur der geringste Teil des Geschehens in den Zellen aufgeklärt ist. Sicher wird die Zukunft uns gestatten, die Zellvorgänge mit viel genaueren Ausdrücken zu beschreiben. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß ohne Zweifel eine ganze Reihe von Organen und in erster Linie die Pankreasdrüse, die Nebenniere, die Schilddrüse und die Hypophyse in einzelne Stoffwechselvorgänge eingreifen und vor allem auch auf den Kohlehydratumsatz einen tiefgehenden Einfluß ausüben.

Vorlesung VII.

Kohlehydrate.

VI.

Die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels. — Alimentäre Glukosurie. — Zuckerzentrum. — Bedeutung der Nebennieren für den Zuckerstoffwechsel der Leber.

Wir wollen zunächst zusammenfassen, was wir bis jetzt über das Verhalten der mit der Nahrung aufgenommenen Kohlehydrate im tierischen Organismus erfahren haben. Zunächst unterliegen die Kohlehydrate der Verdauung im Darmkanal. Die aus mehreren Bausteinen aufgebauten Verbindungen werden durch bestimmte Fermente zerlegt. Schließlich bleiben im wesentlichen nur noch einfachste Bausteine übrig. Nichts erinnert mehr an den ursprünglichen, einer bestimmten Aufgabe angepaßten Bau. Wir sind nicht imstande, aus der Art der Bausteine Schlüsse auf die Struktur jenes Polysaccharids zu ziehen, dem sie entstammen. Die einfachen Abbaustufen werden resorbiert und dem Blute übergeben. Für den tierischen Organismus spielt als Transportzucker und als Material zu den verschiedensten Zwecken der Traubenzucker die Hauptrolle. Fruktose und Galaktose können leicht durch Umlagerung in Glukose übergeführt werden. Es dürfte im wesentlichen nur Traubenzucker dem Blute übergeben werden.

Der Anteil des aufgenommenen Traubenzuckers, der augenblicklich keine Verwendung findet, wird in Form von Glykogen oder Fett abgelagert. Die Leber- und Muskelzellen sind die Hauptspeicher für das erwähnte Polysaccharid. Die einzelne Zelle beginnt ihre Umsetzungen beim Traubenzucker. Stehen ihr Polysaccharide, wie z. B. Glykogen, zur Verfügung, dann zerlegt sie diese zunächst durch Hydrolyse, bis der Abbau zu Glukose führt. Diese verwertet die einzelne Zelle je nach Bedarf. Bald wird sie neue Polysaccharide oder auch Glukoside bereiten, bald braucht sie Energie und spaltet, um solche zu erhalten, Glukose, bald werden Abbaustufen aus ihr als Ausgangsmaterial zur Synthese bestimmter Verbindungen verwendet. Eine solche Synthese ist die Bildung von Fett aus Kohlehydraten.

Die Glukose kann nicht direkt in Fett übergehen. Sie muß in noch einfachere Bruchstücke zerlegt werden. Wir begegnen, wenn wir den Abbau der Glukose durch die Zellen genau verfolgen, Abbaustufen, von denen aus eine Bildung der Komponenten der Fette verständlich wird. Es hat sich herausgestellt, daß die Glukose nicht direkt zu Kohlensäure und Wasser, den Stoffwechselendprodukten der Kohlehydrate, abgebaut wird. Es erfolgt vielmehr ein stufenweiser Abbau, der in der Hauptsache mit einer Spaltung einsetzt. Erst bei tieferen Spaltstücken erfolgen im allgemeinen Oxydationen. Wahrscheinlich verläuft der Abbau des Traubenzuckers je nach Bedarf verschieden.

Wir haben nun bereits festgestellt, daß große Mengen von Kohlehydraten im tierischen Organismus in Form von Glykogen gespeichert werden können. Ferner können Kohlehydrate den Fettbestand vermehren. Weiterhin haben wir betont, daß z. B. die Muskelzellen Leistungen auf Kosten von Kohlehydraten vollführen. Ja, wir sahen, daß durch angestrengte Muskelarbeit die Glykogenspeicher ganz oder doch größtenteils geleert werden können. Wir beobachten, daß bestimmte Zellarten in Tätigkeit sind. Sie brauchen organische Verbindungen, in unserem Falle Kohlehydrate, um Energie zur Leistung von Arbeit zu gewinnen. Ist der Vorrat erschöpft, dann hört die Arbeit nicht auf. Der Muskel verkürzt sich weiter. Nach dem Gesetz der Erhaltung der Energie ist diese Tatsache nur so zu erklären, daß dem arbeitenden Muskel neues Nährmaterial zufließt. Das ist in der Tat der Fall. Er entnimmt dem Blute Kohlehydrate und andere Stoffe. Es wäre zu erwarten, daß nach kurzer Zeit der Zuckergehalt des Blutes sinken würde, da ihm, wie sicher festgestellt worden ist, Glukose durch die arbeitenden, über keine Vorräte mehr verfügenden Muskelzellen entzogen wird. Tatsächlich bleibt der Zuckergehalt des Blutes in engen Grenzen gleich.[1] Also muß logischerweise, da das Gesetz der Erhaltung der Materie auch für die Lebewesen volle Gültigkeit hat, dem Blute von irgendwoher Glukose zufließen.

Man kann an verschiedene Möglichkeiten eines Ersatzes denken. Wenn wir vom Gehalt des Blutes an Traubenzucker sprechen, meinen wir stets Glukose, die im Blutplasma gelöst, d. h. in freiem Zustand, vorhanden ist. Es wäre nun denkbar, daß im Blutplasma sich Polysaccharide finden, die dann, wenn der Glukosegehalt des Plasmas zu sinken beginnt, hydrolysiert werden. Ferner könnte Traubenzucker an andere Stoffe im Blute locker gebunden sein. Durch Spaltung solcher glukosidartigen Verbindungen würde dann der Gehalt des Blutes an freier Glukose wieder auf die Norm zurückgebracht.

In der Tat ist mehrfach behauptet worden, daß im Blute neben dem freien Traubenzucker[2] auch gebundener vorkomme. Es ist jedoch nicht geglückt, den Nachweis solcher Verbindungen eindeutig zu erbringen. Den Angaben, nach denen immer neben freiem Traubenzucker auch gebundener im Blutplasma sich befinden soll[3], stehen andere gegenüber, die mit aller Entschiedenheit betonen, daß das Blutplasma ausschließlich freie Glukose enthalte. Es war bei dieser Sachlage die Aufgabe der weiteren Forschung, Methoden zu schaffen, die es ermöglichen, diese einfache Fragestellung nach Art des Vorkommens der Glukose im Blute einwandfrei zu entscheiden.[4] Zur Bestimmung des Blutzuckers ist es notwendig, die Eiweißkörper aus dem Plasma zu entfernen. Es ist nun möglich, daß Glukose

[1] Der Blutzuckergehalt normaler Individuen schwankt zwischen 0·09—0·10%.

[2] Im Blutplasma sollen regelmäßig Pentosen in Mengen von 0·006—0·012% vorkommen. Vgl. *J. W. Best:* Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des animaux. **3**. 222 (1919).

[3] *R. Lépine:* Le diabète sucré. Félix Alcan, Paris 1909. Hier finden sich zahlreiche Literaturangaben.

[4] *Ivar Bang:* Der Blutzucker. Bergmann, Wiesbaden 1913. In dieser ausgezeichneten kritischen Zusammenstellung finden sich alle wichtigen Arbeiten über dieses Gebiet. — Vgl. ferner *Richard Ege:* Biochem. Zeitschr. **87**. 92 (1918). — *Israel L. Kleiner:* The Journ. of biol. Chemie. **34**. 471 (1918). — *St. Rusznyák:* Biochem. Zeitschr. **113**. 52 (1921). — *St. Rusznyák* und *G. Heteényi:* Ebenda. **121**. 125 (1921).

bei der Fällung der Proteine mitgerissen wird, und daß der Anschein entsteht, als läge gebundene Glukose vor. Es ist aber auch denkbar, daß bei der Enteiweißung locker gebundener Traubenzucker aus seiner Bindung gelöst wird, und so nur freie Glukose zur Beobachtung kommt. Der nun Jahre umfassende Streit über die Art des Vorkommens des Traubenzuckers im Blute zeigt, wie kaum ein anderes Problem so deutlich, welch hohe und entscheidende Bedeutung für die biologische Forschung eine einwandfreie Methodik hat. Sie führt zu Fortschritten, die dauernd ihren Wert behalten. Fehlen uns ausreichende Methoden, um eine bestimmte Fragestellung eindeutig zu beantworten, dann tasten wir uns mühsam durch unzuverlässige Beobachtungen hindurch und kommen nicht über Vermutungen hinaus.

Die Erforschung der Art des Vorkommens des Zuckers im Blut ist durch die folgende Methode wesentlich geklärt worden.[1]) Sie beruht kurz auf folgender Überlegung. Bringen wir in einen Schlauch, der aus einer tierischen Membran besteht, ein Gemisch eines im kolloiden und eines im nichtkolloiden Zustand befindlichen Stoffes, dann wird der erstere nicht durch den Schlauch diffundieren können, wohl aber der letztere. Von diesem wird nach einiger Zeit soviel im Dialysat enthalten sein, daß die Flüssigkeit innerhalb und außerhalb des Schlauches die gleiche Konzentration davon aufweist. Die gelösten Teilchen des Nichtkolloids sind so lange durch die Membran hindurch gewandert (diffundiert), bis Gleichgewicht erreicht ist. Würden wir als Außenflüssigkeit eine Lösung wählen, die das betreffende Nichtkolloid in genau der gleichen Konzentration enthält, wie die Innenflüssigkeit, dann würde keine Diffusion eintreten, weil der Versuch bereits mit einem Gleichgewicht beginnt. Wenn wir nun in den Dialysierschlauch Blutplasma füllen, dessen gesamten Zuckergehalt wir ermittelt haben, so muß, falls ein Teil der analytisch festgestellten Glukose in gebundenem Zustande im Blutplasma verhanden ist, Traubenzucker von der Außenflüssigkeit in den Schlauchinhalt hineindiffundieren, falls wir dieser Glukose in der dem ermittelten Zuckergehalt entsprechenden Konzentration zufügen. Es ergab sich, daß Gleichgewicht besteht, d. h. es wanderte keine Glukose. Ein Gefälle war also nicht nachweisbar. Aus diesem Befunde ergibt sich, daß die analytisch festgestellte Zuckermenge in freiem Zustande im Blutplasma vorhanden ist. Unentschieden bleibt jedoch immer noch, ob außer dem mit der angewandten Methode aufgefundenen Zucker noch solcher vorhanden ist, der, weil in Bindung anwesend, der Bestimmung entgeht. Ferner ist noch der Einwand möglich, daß der locker gebundene Zucker schon kurze Zeit nach der Blutentnahme in Freiheit gesetzt wird.[2])

Wir dürfen aus den vorliegenden Ergebnissen mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Glukose, die man im Blutplasma nach den gewöhnlichen Methoden bestimmt, in freiem Zustande in diesem enthalten ist. Offen bleibt dagegen immer noch die Frage, ob außerdem noch Verbindungen im Blute enthalten sind, die Zucker gebunden enthalten. Soviel ist jedoch sicher, daß der sog. gebundene Zucker bei weitem nicht ausreichen würde, um den Zuckerbedarf des Blutes zu decken,

---

[1]) *Leonor Michaelis* und *Peter Rona:* Biochem. Zeitschr. **14**. 476 (1908).
[2]) Vgl. auch *S. Gutmann* und *O. Adler:* Biochem. Zeitschr. **83**. 11 (1917).

wenn ihm Glukose durch arbeitende Zellen entführt wird. Nun enthält das Blut auch Zellen. Wir finden in ihm rote und weiße Blutkörperchen und Blutplättchen. Die weißen Blutkörperchen können Glykogen bilden. Man findet dieses Polysaccharid oft in ihrem Zelleib. Ohne Zweifel finden sich auch in den roten Blutkörperchen und den Blutplättchen Polysaccharide oder Glukoside, kurz Verbindungen, an deren Aufbau Glukose beteiligt ist. Diese Zellen haben alle auch ihren Kohlehydratstoffwechsel. Auch sie verwenden Glukose zu allen möglichen Vorgängen. Man darf nicht ohne weiteres daraus, daß diese Zellen Traubenzucker oder polymere Verbindungen davon enthalten, schließen, daß sie etwa die im Blute entstehenden Lücken im Traubenzuckergehalt von sich aus ausgleichen. Vielmehr zehren all diese Zellen ihrerseit vom Traubenzuckergehalt des Plasmas. Während es früher nicht gelungen war, in den roten Blutkörperchen Glukose aufzufinden, ist es jetzt durch Verbesserung der Methodik möglich geworden, ihre Anwesenheit festzustellen.[1]) Ob den bisherigen Angaben, wonach die roten Blutkörperchen einiger Tierarten keine Glukose enthalten, eine besondere Bedeutung zukommt, erscheint zurzeit noch mehr als fraglich. Es ist unwahrscheinlich, daß die roten Blutkörperchen verschiedener Tierarten sich durch das Vorkommen oder das Fehlen von Glukose unterscheiden. Es wird gewiß darauf ankommen, in welcher Phase des Stoffwechsels man die roten Blutkörperchen untersucht. Wichtig ist, daß der Traubenzuckergehalt der roten Blutkörperchen nicht der gleich große ist, wie der des Plasmas.[2]) Es handelt sich somit nicht um ein Diffusionsgleichgewicht. Die roten und sicherlich auch die übrigen Blutzellen sind in ihrem Kohlehydratgehalt selbständig.[3])

Scheiden somit die Zellen des Blutes als Quelle für den Traubenzucker des Plasmas so gut, wie vollständig, aus, so bleibt nichts anderes übrig, als der Frage nachzugehen, in welchen Beziehungen die Glykogenspeicher zu dem Zuckergehalt des Blutes stehen. Wir haben ohne Zweifel zwei Arten von Ablagerungsstätten für Glykogen zu unterscheiden. Einmal die Muskelzellen, die gewissermaßen für sich selbst ein Depot errichten. Sie brauchen hauptsächlich Kohlehydrate zu ihren Leistungen. Die Leber dagegen lagert große Mengen von Glykogen ab, die ihre Zellen sicher nur zum kleinsten Teil verbrauchen. Die Leber stellt in gewissem Sinne einen Zentralspeicher dar, von dem aus die übrigen Speicher

[1]) Vgl. die Literatur (*L. Michaelis* und *Peter Rona*, *P. Rona* und *A. Döblin*, *D. Takahashi*, *Lyttkens* und *Sandgren*, *R. Lépine* und *Boulud*, *A. Hollinger*, *E. Frank* und *A. Brettschneider*, *Moeckel*, *Rud. Hoeber* u. a.) bei *Ivar Bang*, l. c.

[2]) Vgl. *R. Höber:* Biochem. Zeitschr. **45**. 207 (1912). — *Rolly* und *Oppermann:* Ebenda. **48**. 187 (1913); **49**. 378 (1913). — *Frank:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 129 (1910/11). — *P. Rona* und *Döblin:* Biochem. Zeitschr. **31**. 215 (1911). — *W. Stepp:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **124**. 199 (1917).

[3]) Die Frage ob die roten Blutkörperchen für Glukose durchlässig sind, ist immer noch heiß umstritten. Vgl. z. B. *R. Brinkman* und *F. van Dam:* Arch. internat. de physiol. **15**. 107 (1919); Biochem. Zeitschr. **108**. 94 (1920). — *Rich. Ege:* Biochem. Zeitschr. **111**. 189 (1920); **114**. 88 (1921). — *W. Falta* und *M. Richter-Quittner:* Ebenda. **100**. 148 (1919); **129**. 576 (1922). — *H. C. Hagedorn:* Ebenda. **107**. 248 (1920). — *M. Bönniger:* Ebenda. **122**. 258 (1921). — *S. van Creveld* und *R. Brinkman:* Ebenda. **119**. 65 (1921). — *K. Onohara:* The British Journ. of experim. Path. **2**. 194 (1921). — Mir scheint, daß jeder einzelne Forscher immer nur aussagen kann, ob die roten Blutkörperchen bei den von ihm gewählten Bedingungen für Traubenzucker durchlässig sind oder nicht. Auf keinen Fall dürfen die gemachten Beobachtungen ohne weiteres verallgemeinert werden.

und vor allem das Blut mit Traubenzucker versehen werden. Wir kommen zu diesem Schlusse weil festgestellt worden ist, daß die Leber auch dann ihr Glykogen einbüßt, wenn ihre Zellen erwiesenermaßen keine vermehrten Leistungen aufweisen. Es braucht nur der Fall einzutreten, daß z. B. Muskeln dauernd Arbeit leisten und infolgedessen Energiequellen, vor allem Kohlehydrate, brauchen.

Es fragt sich, ob nur die Leber ihr Glykogen hergibt, oder ob auch andere Organe und vor allem auch jene Muskeln dieses Polysaccharid zur Verfügung stellen, die ruhen. Es spricht sehr vieles für eine derartige Annahme. Es ist in gewissem Sinne im Bedarfsfall jede Zellart ein Spender von Zucker, die Glykogen enthält, wenn andere Gewebe und dadurch das Blut Bedarf an solchem haben. Der Umstand, daß, wie wir schon erwähnt haben, der ruhende Muskel mehr Glykogen aufweist, als der erschöpfte, beweist noch nicht, daß der erstere nicht auch Glykogen eingebüßt hat, weil der Glykogengehalt bei Beginn des Versuches nicht bekannt ist. Vielleicht hält der Muskel eine bestimmte „Notration" zäh zurück.

Fußend auf den bisher mitgeteilten Tatsachen, können wir uns die Beziehungen zwischen den Verbrauchsstätten von Glukose, dem Blute und den Glykogenspeichern und insbesondere dem großen Lager in der Leber, wie folgt, vorstellen. Wir gehen am besten von einem Ruhestadium aus und nehmen an, daß wir ein gut ernährtes Tier vor uns haben, dessen Darmkanal jedoch leer ist, d. h. es ist seit einiger Zeit keine Nahrung aufgenommen worden. Die Glykogenspeicher sind gefüllt. Im Blute kreist eine bestimmte Menge von Traubenzucker. Nun beginnt eine Muskelgruppe zu arbeiten. Sie greift ihre Glykogenvorräte an, baut das Polysaccharid hydrolytisch ab und verbraucht die gebildete Glukose in der früher geschilderten Weise. Nach einiger Zeit sind die Kohlehydratvorräte erschöpft. Die Muskelzellen beziehen Traubenzucker direkt oder durch Vermittlung der Lymphe aus dem Blute. Infolgedessen muß der Glukosegehalt des Blutes sinken. Da vom Darmkanal kein Zufluß an Kohlehydraten erfolgt, so wird der Mindergehalt an Traubenzucker von den Organen aus ausgeglichen, die noch Glykogenvorräte besitzen. In erster Linie wird die Leber zum Ersatz herangezogen. Ihre Zellen bauen in dem Maße Glykogen ab, als der Zuckerspiegel im Plasma sinkt. Immer neue Mengen von Traubenzucker werden nachgeschoben, so daß der Zuckergehalt des Blutes unter normalen Verhältnissen nie wesentlich unter die Norm sinkt. Dieser Umstand ist von größter Bedeutung. Ob das Tier bis zur Erschöpfung arbeitet oder hungert, immer findet sich im Blute annähernd der gleiche Traubenzuckergehalt. Viele Organe wachen darüber, daß er nicht sinkt.

Die gegebene Darstellung der Wechselbeziehungen zwischen Organen, die Kohlehydratvorräte besitzen, und solchen, die Kohlehydrate brauchen, ergibt auf der einen Seite eine Stelle, an der dem Blute Traubenzucker entzogen wird und auf der anderen Seite einen Ort, von dem aus diesem wieder solcher zugeführt wird. Der Abfluß regelt gewissermaßen den Zufluß. So plausibel eine derartige Annahme auch ist, und so gut sie sich auch mit den bis jetzt erörterten Resultaten der Erforschung des Kohlehydratstoffwechsels deckt, so dürfen wir uns mit dieser Anschauung allein nicht zufrieden geben. Verschiedene Phasen in

diesem Austauschvorgang bedürfen noch der Aufklärung und des experimentellen Beweises. Einmal müssen wir uns nach Versuchen umsehen, die eindeutig belegen, daß tierische Zellen und insbesondere die Leberzellen Glykogen zu Traubenzucker abzubauen vermögen. Ferner wollen wir wissen, was die Leberzellen veranlaßt, das abgelagerte Polysaccharid im richtigen Augenblick in gerade ausreichender Menge zu spalten und den gebildeten Traubenzucker dem Blute zu übergeben.

Wir wollen gleich erwähnen, daß man an eine vom Blute selbst herbeigeführte Regelung denken könnte. Es wäre möglich, daß die Leberzellen in feinster Weise auf einen bestimmten Gehalt des Blutes an Glukose eingestellt sind. Es könnte ein Gleichgewicht zwischen Blutzucker und dem Zucker-, bzw. Glykogengehalt der Leberzellen bestehen. Steigt der Gehalt des Blutes an Glukose, dann geht solcher in die Leberzellen über. Diese beantworten die erhöhte Traubenzuckerkonzentration mit einer Bildung von Glykogen. Fällt dagegen der Zuckergehalt des Blutes, dann setzt der umgekehrte Vorgang ein. Es ist durchaus möglich, daß diese Art der Regelung des Blutzuckergehaltes eine Rolle spielt, jedoch kommen sicher noch andere Momente in Betracht, wie wir gleich erfahren werden.

Der Abbau des Glykogens in den Leberzellen ist gründlich studiert worden. Schon lange hatte man vermutet, daß er durch ein diastatisches Ferment eingeleitet wird und über Dextrine und Maltose schließlich ausschließlich zu Traubenzucker führt.[1]) Es war jedoch sehr schwer, einen eindeutigen Beweis für diese Annahme zu erbringen. Immer wieder tauchten Bedenken gegen die ausgeführten Versuche auf. Es wurde der Standpunkt verteidigt, daß nur die Leberzelle als Ganzes im „lebenden" Zustande den Abbau des Glykogens durchführen könne.

Schon *Wittich*[2]) konnte im Jahre 1873 den Nachweis führen, daß es gelingt, aus der vollständig blutleeren, mit Alkohol gehärteten Leber mit Glyzerin einen Stoff auszuziehen, der Glykogen zu Traubenzucker abbaut. *Pavy*[1]) zeigte ferner, daß man eine mit Alkohol behandelte Leber lange Zeit aufbewahren kann. Immer zeigen wässerige Auszüge der so aufbewahrten Leber diastatische Wirkung. Alle derartigen Versuche begegneten immer wieder dem Mißtrauen kritischer Forscher. Es wurde eingewendet, daß der Glykogenabbau durch Mikroorganismen herbeigeführt worden sei. Diese finden sich überall. Arbeitet man nicht mit allen Vorsichtsmaßregeln, um Infektionen zu vermeiden, dann kann man sicher damit rechnen, daß solche anwesend sind. Allerdings vermissen wir im einzelnen Falle den Beweis, daß Mikroorganismen Glykogen abbauen und vor allem in dem Maße zerlegen können, wie es bei der Verwendung der Leberauszüge beobachtet worden ist. Kontrollversuche mit gekochten Lebern ergaben keine wirksamen Extrakte. Man erhält mit diesen, wie man leicht feststellen kann, keinen Abbau von Glykogen, auch wenn man sonst unter den gleichen Bedingungen arbeitet, wie mit dem wirksamen Auszug. Schließlich hat *E. Salkowski*[3]) den Einwand,

[1]) *Muskulus* und *v. Mering:* Zeitschr. f. psysiol. Chemie. 2. 416 (1878/79). — *E. W. Pavy:* The Physiology of Carbohydrates. 125 u. 132. London 1894. — *E. Kütz* und *S. Vogl:* Zeitschr. f. Biol. 31. 108 (1895).

[2]) *v. Wittich: Pflügers* Archiv. 7. 28 (1873).

[3]) *E. Salkowski:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 16 (1888); Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 554 (1890); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 27. Nr. 13. 227 (1889).

daß der Glykogenabbau auf Bakterien zurückzuführen sei, dadurch widerlegt, daß er die Zuckerbildung auch in Chloroformwasser beobachtete. Da Chloroform in wässeriger Lösung jede Protoplasmawirkung und damit auch diejenige von Mikroorganismen aufhebt, so ist bewiesen, daß die Leberzelle als solche nicht notwendig ist, um die Diastase, die von ihr gebildet worden ist, zur Wirkung zu bringen. *Salkowski* hat z. B. den folgenden Versuch ausgeführt. Er entnahm einem Kaninchen, das 17 Stunden vor dem Tode 10 *g* in Wasser gelösten Rohrzucker per os erhalten hatte, die Leber. Sie wurde sofort zerhackt und zerrieben, nachdem die Gallenblase und die gröberen Gallengänge entfernt worden waren. Nun wurde der Leberbrei in zwei gleiche Hälften geteilt. Die eine wurde ohne weitere Maßnahmen mit Chloroformwasser zusammen in eine Flasche gefüllt. Die andere wurde vorher gekocht. Nach 68 Stunden wurde in beiden Versuchen der Gehalt an Glykogen und an Glukose festgestellt. Bei dem Versuche, bei dem ungekochter Leberbrei angewandt worden war, fand *Salkowski* reichlich Zucker (48·28 *g*) und kein Glykogen. Der zweite Versuch — gekochter Leberbrei — ergab viel Glykogen und wenig Zucker (3·65 *g*). Durch das Kochen war eben die Diastase zerstört worden!

Die erwähnten Versuche beweisen, daß sich aus der Leber amylolytische Fermente isolieren lassen. Nun besteht jedes einzelne Organ nicht nur aus den ihm zugehörenden Zellen, sondern es enthält auch noch Lymphe und Blut mit ihren Formelementen. Da nun bereits durch *Magendie*[1]) im Jahre 1846 festgestellt worden war, daß dem Blute eine diastatische Wirkung zukommt, war die Möglichkeit gegeben, daß beim Nachweis der Diastase in der Leber gar nicht ein Leberzellferment isoliert worden war, sondern ein dem Blute zugehörendes Ferment. Durch vollständiges Entbluten der Leber und gründliches Auswaschen des noch verbliebenen Blutes konnte die Diastase des Blutplasmas und diejenige der Lymphe ausgeschlossen werden. *J. J. R. Macleod* und *R. G. Pearce* und ferner *E. J. Lesser*[2]) konnten zeigen, daß auch eine blut- und lymphfreie Leber Diastase aufweist. Somit enthalten die Leberzellen eine eigene Diastase. Die Tatsache, daß das Blutplasma Diastase besitzt, führt bei der Frage nach dem Vorkommen dieses Fermentes in irgend welchen Zellarten zu der Forderung, daß nur mit einwandfrei entbluteten Organen gearbeitet werden darf.

Durch die letzteren Feststellungen, die wir durch eigene an in ganz entsprechender Weise durchgeführten Versuchen gemachten Beobachtungen bestätigen können, ist bewiesen, daß die Leberzellen über einen Fermentkomplex — Diastase genannt — verfügen, der Glykogen unter Wasseraufnahme zerlegen kann. Er ist ausziehbar und wirkt auch fern von der Zelle. Wir wollen gleich bemerken, daß offenbar alle Körperzellen Diastase besitzen. Überall stoßen wir auf die Fähigkeit, Glykogen abzubauen.

---

[1]) *Magendie:* Compt. rend. d. l'Acad. d. Sciences. **23**. 189 (1846). — Vgl. weitere Literatur bei *Kurt Moeckel* und *Franz Rost:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**. 433 (1910).

[2]) *J. J. R. Macleod* und *R. G. Pearce:* American Journ. of Physiol. **25**. 255 (1910). — *Ernst J. Lesser:* Biochem. Zeitschr. **52**. 471 (1913); vgl. auch *J. Grode* und *E. J. Lesser:* Zeitschr. f. Biol. **60**. 371 (1913); *E. J. Lesser:* Ebenda. **60**. 388 (1913); Münchener med. Wochenschr. **60**. 341 (1913). — Vgl. ferner *Ivar Bang:* Biochem. Zeitschr. **49**. 1 (1913).

Mit der Feststellung, daß Leberzellen einerseits über Glykogen verfügen und andrerseits Diastase besitzen, sehen wir noch nicht klarer in der Frage nach den Wechselbeziehungen zwischen Leberzellen und Blut. Im Gegenteil, es türmen sich neue Schwierigkeiten auf. Wir beobachten, daß die zerhackte Leber ihr Glykogen rasch verliert. Weshalb vermochte es neben der Diastase in der unversehrten, lebenden Zelle unverändert zu bleiben? Warum beginnt der Abbau, sobald wir die Leber aus dem Organismus entfernen, und warum erfolgt er besonders schnell, wenn wir die Leberzellen zerstören? Warum gibt die Leber unter normalen Bedingungen nur dann Glykogen ab, wenn ein Bedürfnis irgendwelcher Art vorliegt? Wie kommt es, daß die gleiche Zelle, die Glykogen mit Hilfe der Diastase abbaut, auch imstande ist, aus Glukose jenes Polysaccharid entstehen zu lassen?

Das sind alles Fragen, die nach dem jetzigen Stand unseres Wissens nur zum Teil in exakter Weise beantwortet werden können. Wir werden später erfahren, daß die Möglichkeit besteht, daß die Fermentwirkung je nach den Konzentrationsverhältnissen zwischen Ferment und Substrat bald zum Abbau, bald zum Aufbau führt. Es ist aber auch möglich, daß besondere Fermente die Synthese herbeiführen. Jedenfalls müssen wir annehmen, daß entweder die einzelnen Fermente in der Zelle auf irgend eine Art von den Substraten, auf die sie eingestellt sind, ferngehalten werden[1]) oder aber, es sind die Fermente in der Zelle in einem Zustand vorhanden, in dem sie unwirksam sind. Es ist aber auch möglich, daß das Substrat in einer Form in der Zelle zugegen ist, in der es von dem wirksamen Ferment nicht angegriffen werden kann. Entweder wird dann im geeigneten Augenblick das unwirksame Ferment in die wirksame Form übergeführt[2]), oder es wird das Substrat so hergerichtet, daß es angreifbar wird. Zerstören wir die Zelle, dann bringen wir alles durcheinander. Vor allem kann jetzt jener Stoff wirksam werden, der entweder das Ferment, wie man sich ausdrückt, aktiviert, d. h. in die wirksame Form überführt, oder es wird das Substrat in die geeignete Form gebracht.[3])

Die direkte Beobachtung am normalen Tier vermochte keinen weiteren Einblick in den Kohlehydratstoffwechsel zu geben. Es verläuft eben der Stoffwechsel der einzelnen Zelle in so fein geregelter Weise, daß es

[1]) Vgl. hierzu *F. Hofmeister:* Die chemische Organisation der Zelle. Friedr. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1901. — Ferner: *J. J. R. Macleod* und *G. R. Pearce:* American Journ. of Physiol. **25**. 255 (1910). — *J. Grode* und *E. J. Lesser:* Zeitschr. f. Biol. **60**. 371 (1913). Die beiden Forscher machten die interessante Beobachtung, daß Leber, Muskeln und unreife Eier vom Frosche in den Wintermonaten keinen oder doch fast keinen Glykogenschwund zeigen, wenn die Organe unverletzt sind. In den Sommermonaten zeigen die gleichen Organe postmortalen Glykogenschwund. Die zerkleinerten Organe verhalten sich bei Sommer- und Winterfröschen gleich. Vgl. hierzu auch *Schiff:* Untersuchungen über die Zuckerbestimmung in der Leber. Würzburg 1859. — Vgl. auch *E. J. Lesser:* Biochem. Zeitschr. **119**. 108 (1921).

[2]) Nach *Irar Bang* [Biochem. Zeitschr. **49**. 1 (1913)] kommt Kochsalz als Aktivator in Frage.

[3]) In den Vorlesungen über Fermente kommen wir auf diese Möglichkeiten zurück. Wir werden erfahren, daß Zustandsänderungen bewirken können, daß Fermente wirksam oder auch unwirksam werden. Da die Absorption bei den Fermentvorgängen eine bedeutsame Rolle spielt, können physikalisch-chemische Einflüsse von entscheidender Bedeutung für sie sein.

nie zu Anhäufungen von Zwischenprodukten kommt. Überall werden Spuren der einzelnen Substanzen gebildet. Ehe wir sie gefaßt haben, sind sie schon weiter zerlegt oder fortgeführt. Wir stehen immer wieder vor der Tatsache, daß der Organismus so lange nichts über die Einzelheiten seines Zellstoffwechsels verrät, als alle Organe harmonisch zusammen arbeiten. Sehr oft enthüllen uns Störungen im Zellstoffwechsel mit einem Schlage wichtige Phasen in der Verwertung bestimmter Verbindungen. Die Pathologie hat von jeher der Physiologie große Dienste geleistet. Die Natur stellt dann, wenn bestimmte Organe versagen, einen Versuch an, der schon in sehr vielen Fällen der ganzen experimentellen Forschung bestimmte Wege gewiesen hat. Sehen wir im Gefolge der Erkrankung eines bestimmten Organes einen von der Norm abweichenden Verlauf im Abbau bestimmter Verbindungen auftreten, dann fragen wir zunächst, ob die beobachtete Abbaustufe deshalb entstanden ist, weil der Zellstoffwechsel der veränderten Zellen in andere Bahnen gedrängt ist, oder aber, ob eine sonst uns stets entgehende, normale Zwischenstufe im Ab- oder Aufbau bestimmter Substanzen zum Vorschein kommt, weil ihr weiterer Abbau aufgehoben oder doch verzögert ist. Beide Möglichkeiten fesseln unser Interesse im höchsten Maße. Wir müssen versuchen, die eine Möglichkeit auszuschließen.

Der einzige Weg ist bis jetzt der Versuch am Tiere. Wir können dasjenige Organ, das wir im Verdacht haben, daß es bestimmend in den Ab-, Auf- oder Umbau einer bestimmten Verbindung eingreift, ausschalten und dann die Folgen studieren. Am besten wird ein solches Organ exstirpiert. Zeigen sich bestimmte Ausfallserscheinungen, dann können wir versuchen, diese durch Transplantation des fortgenommenen Organes zu beheben. Ja in manchen Fällen ist es sogar gelungen, Teilfunktionen eines Organes dadurch zu ersetzen, daß man das Organ oder aus ihm hergestellte Substanzen verfütterte.

Bald ist die Pathologie auf diesem Gebiete führend gewesen, und es folgte der Tierversuch nach, bald ging die Beobachtung im Laboratorium voraus und warf Licht auf die Ätiologie mancher Symptome bestimmter Krankheiten. Wohl kaum ein anderes Gebiet gibt zur Zeit die engen Beziehungen zwischen Pathologie und Physiologie klarer wieder, als dasjenige der Störungen des Kohlehydratstoffwechsels.

Wir wenden uns nun zu den Erfahrungen, die die experimentelle Erforschung und die Pathologie über den Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels ergeben haben. Wir haben wiederholt betont, daß wir normalerweise den größten Teil der Kohlehydrate in aus Bausteinen zusammengesetzter Form aufnehmen. Der Abbau erfolgt im Darmkanal stufenweise, so daß immer von Augenblick zu Augenblick nur Spuren von resorbierfähigen Abbauprodukten entstehen. Es liegt hier eine äußerst fein organisierte Regelung vor, die verhindert, daß der Leber und der großen Blutbahn auf einmal größere Mengen von Traubenzucker zugeführt werden. Was geschieht, wenn wir diesen Schutz zur Verhinderung der Überschwemmung des Organismus mit Traubenzucker künstlich durchbrechen? Geben wir einem Tiere, z. B. einem Hunde, per os größere Mengen von Traubenzucker, dann beobachten wir, daß von einer gewissen Grenze der Zufuhr an im Harn dieser Zucker anzutreffen ist.[1])

[1]) Vgl. hierzu u. a. *Franz Hofmeister:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **25**. 240 (1889). — *Bernhard Schöndorf: Pflügers* Arch. **121**. 572 (1908).

Wir sprechen von einer Glukosurie. Wie kommt diese zustande? Eine Antwort gibt die Untersuchung des Zuckergehaltes des Blutes. Wir finden, daß dieses mehr Glukose enthält, als sonst. Man nennt diesen Zustand Hyperglukoplasmie. Es ist offenbar die Niere auf einen bestimmten Gehalt des Blutes an Traubenzucker eingestellt. Wird dieser überschritten, dann greift unter normalen Umständen die Niere ein. Sie scheidet den Überschuß an Traubenzucker aus und drückt seine Menge im Blut auf die normale Grenze herab.

Wie ist die Hyperglukoplasmie zustande gekommen? Durch die Zufuhr großer Mengen von Traubenzucker in den Darm ist auf einmal eine große Menge resorbierfähiges Kohlehydrat zur Stelle. Zunächst führt die Pfortader den Leberzellen mehr Zucker als sonst zu. Diese bauen Glykogen auf. Sie können jedoch mit der Glukosezufuhr nicht Schritt halten. Es geht viel Traubenzucker in den großen Kreislauf über. Alle Körperzellen greifen ein, um das Zuviel an Glukose dem Blute wieder abzunehmen. Auch sie kommen nicht mit. Der Gehalt des Blutes an Glukose bleibt erhöht. Offenbar ist auch keine Zeit zur Umwandlung des Traubenzuckers in Fett. Nun greift die Niere ein und beseitigt die Hyperglukoplasmie durch Ausscheidung des Zuviel an Glukose. Die Glukosurie hört auf, sobald der Zuckergehalt des Blutes wieder auf die Norm herabgedrückt ist.

Es ist klar, daß man unmöglich eine bestimmte Menge von Traubenzucker angeben kann, die, wenn in kurzer Zeit zugeführt, zur Glukosurie führen muß.[1]) Es kommt selbstverständlich darauf an, in welchem Zustand der Organismus sich befindet. Ein Tier, das ruht und dessen Speicher gefüllt sind, wird viel bälder eine Glukosurie aufweisen als ein solches, das ausgehungert ist oder Arbeit leistet — vorausgesetzt, daß die Leberzellen an und für sich in vollem Maße funktionstüchtig sind.[2]) Man hat die Menge Traubenzucker, die noch aufgenommen werden kann, ohne daß es zu einer Glukosurie kommt, als Assimilationsgrenze bezeichnet.

Aus der ganzen Darlegung geht hervor, daß wir hier eine Hyperglukämie und infolgedessen eine Glukosurie vor uns haben, die beide einzig und allein durch die Durchbrechung der normalen Art der Ernährung bedingt sind. Hört die Zufuhr der einfachen Zucker auf, dann klingt die Hyperglukoplasmie allmählich wieder ab. Gleichzeitig wird die Glukosurie immer geringfügiger und schließlich tritt überhaupt kein Zucker mehr in den Harn über. Es handelt sich also um einen vorübergehenden Zustand. Man hat diese Art von Glukosurie die alimentäre genannt.

Den gleichen Zustand können wir künstlich hervorbringen, indem wir Traubenzucker direkt in die Blutbahn einführen und dadurch eine Hyperglukoplasmie erzeugen. Die Nieren beantworten diese mit einer Ausscheidung von Glukose.

Man könnte daran denken, den Einfluß der Leber auf den Kohlehydratstoffwechsel in der Art zu studieren, daß man sie als Speicher ausschaltet. Sie stellt nämlich, wie wir schon betont haben, in doppelter Weise einen Regulator des Kohlehydratumsatzes dar. Einmal verhütet sie

---

[1]) Vgl. hierzu u. a. *Hedwig Begemann:* Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thér. 22. 97 (1912).

[2]) Vgl. hierzu *G. Comessati: Hofmeisters* Beitr. 9. 66 (1907). — *Grober:* Deutsches Arch. f. klin. Med. 95. 137 (1909). — *H. Hohlweg* und *F. Voit:* Zeitschr. f. Biol. 51, 491 (1908).

durch Glykogenspeicherung, daß in dem dem Körperkreislauf zuströmenden Blute zuviel Zucker verbleibt, und dann füllt sie wieder Lücken in seinem Zuckergehalt aus.

Leider kann man beim Säugetier die Leber nicht vollständig aus dem Körper entfernen, ohne sein Leben zu gefährden, wohl aber läßt sich das Pfortaderblut unter Umgehung dieses Organes in den großen Kreislauf leiten. Man hat die Pfortader direkt mit der Vena cava inferior in Verbindung gebracht. Nunmehr kommen die vom Darm resorbierten Stoffe direkt ins Blut des großen Kreislaufs. Direkte Schädigungen des Kohlehydratstoffwechsels wurden nicht beobachtet. Freilich weisen die ausgeführten Untersuchungen noch große Lücken auf. Vor allem würde es uns interessieren, zu erfahren, wie ein so operierter Hund — man nennt die Operation Bildung der *Eck*schen Anastomose bzw. Fistel zwischen Pfortader und Vena cava inferior — sich bei Arbeitsleistungen verhält, und welche Organe den arbeitenden Muskeln Kohlehydrate zur Verfügung stellen.[1]) Es scheint aus den verschiedenartigen, jedoch immer noch an Zahl der einzelnen Versuche und Dauer der Beobachtungszeit ungenügenden Untersuchungen hervorzugehen, daß die Leber für den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels nicht ganz unentbehrlich ist.[2]) Der Zuckergehalt des Blutes soll nach den Angaben einiger Forscher abnehmen, sobald die Leber vollständig entfernt ist. Die Anlegung der *Eck*schen Fistel dagegen beeinflußt den Zuckergehalt des Blutes nicht.[3]) Die Leber steht in diesem Falle immer noch durch die Leberarterie und die ihr entsprechenden Lebervenen und ferner auch durch das Lymphsystem mit dem großen Kreislauf und damit den übrigen Zellen des Körpers in Beziehung. Es gibt auch noch andere Glykogenspeicher, die helfend eingreifen können, wenn Bedarf an Glukose ist, doch dürfte sich das Fehlen der zentralen Vorratsstätte bei besonderen Ansprüchen an den Kohlehydratstoffwechsel geltend machen. Führt man den Tieren mit *Eck*scher Fistel andere Zuckerarten als Glukose zu, z. B. Galaktose, dann zeigt sich eine wesentliche Störung. Während z. B. ein Hund vor der Operation von per os zugeführter Galaktose etwa 4—10% im Harn ausschied, verließen nach der Anlegung der Fistel 79% davon unverwertet den Körper.[4]) Es hängt dies offenbar damit zusammen, daß die Leber bei der Umwandlung von Nicht-Glukose in Glukose direkt oder indirekt eine hervorragende Rolle spielt, ja es scheint, daß sie in dieser Hinsicht unersetzbar ist. In ihr findet die Überführung von Milchsäure und anderen Produkten in Glukose und darüber hinaus in Glykogen statt. Da durch die überlebende Leber geleitete Galaktose von dieser nicht zu Glykogen aufgebaut[5]) wird, ist vielleicht der Einfluß dieses Organs bei der Umwandlung in Glukose kein direkter. Vielleicht

[1]) Vgl. *B. Tangl* und *Vaughan Harley: Pflügers* Archiv. **61**. 551 (1895). — *F. W. Pavy* und *R. L. Siau:* Journ. of Physiol. **29**. 375 (1903). — *Minkowski:* Archiv. f. experim. Path. und Pharm. **21**. 41 (1886). — *Fr. Schenk: Pflügers* Archiv. **57**. 553 (1894).

[2]) Vgl. u. a. *N. Burdenko:* Internat. Beitr. zur Path. und Ther. d. Ernährungsstörungen. **4**. 93 (1912).

[3]) Vgl. *Michaud:* Verhandlungen des Deutschen Kongresses für innere Medizin. 28. 561 (1911). — *de Filippi:* Zeitschr. f. Biol. **50**. 38 (1908).

[4]) *E. Drauth:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **72**. 457 (1913). — *Franke* und *Raabe:* Sitzungsber. u. Abhandl. d. naturforsch. Gesellsch. Rostock 1912.

[5]) Vgl. *K. Barrenscheen:* Biochem. Zeitschr. 58. 277 (1914).

hat es Einfluß auf die Größe der Resorption aus dem Darmkanal, oder aber es wirkt mit anderen Organen zusammen. Es ist aber auch möglich, daß beim Durchblutungsversuch die Bedingungen für eine Umwandlung nicht genügen. Im gleichen Sinne, wie die erwähnten Beobachtungen bei Tieren mit *Eck*scher Fistel, sprechen auch Versuche am Menschen mit Lebererkrankungen, bei denen nach Zufuhr von großen Mengen (z. B. 40 *g* nüchtern) Galaktose oder Lävulose im Harn bedeutend mehr dieser Kohlehydrate im Harn erscheinen als beim normalen Individuum.[1])

Wir können von einer anderen Seite aus in sehr schöner Weise feststellen, in welch feiner Weise die Zuckerabgabe von Seiten der Leber normalerweise geregelt wird. *Claude Bernard*, ein Physiologe, dem wir zum größten Teil die ganzen Grundlagen unserer Kenntnisse des Kohlehydratstoffwechsels verdanken, hat nämlich entdeckt, daß man von einer bestimmten Stelle der Medulla oblongata aus bewirken kann, daß die Leberzellen mit einem Schlage ihr Glykogen abbauen. Das Blut wird plötzlich mit Traubenzucker überschwemmt. Der Hyperglukoplasmie folgt eine Glukosurie. Sie hält so lange an, als der Zuckergehalt des Blutes gesteigert ist.

Der klassische Versuch von *Claude Bernard*[2]) ist der folgende. Es wird einem Kaninchen nach Festlegung des Kopfes die Spitze eines Troikarts in der Medianlinie auf das Os occipitale gleich an der Protuberantia occipitalis superior aufgesetzt und nun durchgestochen, bis man auf die Pars basilaris stößt. Das Instrument durchbohrt hierbei die Schädeldecke, das Kleinhirn und die hinteren und mittleren Stränge des verlängerten Markes. Die genaue Untersuchung der verletzten Stelle hat ergeben, daß sie nach oben durch den Ursprung der beiden Nn. acustici und nach unten durch eine Linie, die die Austrittsstellen der Nn. vagi verbindet, begrenzt wird. Es sei gleich erwähnt, daß man bei Verletzung des Zwischenhirns den gleichen Erfolg sieht.[3]) Offenbar liegt ein Sympathikuszentrum vor, dessen Bahnen *Claude Bernard* bei seiner Operation verletzte. Schon 1—2 Stunden nach der erwähnten Operation findet man Zucker im Harn. Die Zuckerausscheidung ist keine dauernde. Gewöhnlich verschwindet sie bei Kaninchen nach 5—6 Stunden. Bei Hunden dagegen dauert sie unter Umständen länger. *Claude Bernard* beobachtete bei letzteren während 7 Tagen Zuckerausscheidung. Der Gehalt des Harnes an Zucker ist im allgemeinen nicht sehr hoch. Seine Menge beträgt gewöhnlich 2—3%.[4]) *Claude Bernard* gibt bereits als Ursache der Zuckerausscheidung eine Vermehrung des Blutzuckers an. Statt der üblichen 0·05—0·1% fand er über 0·3% Zucker im Blute. Der Zuckerstich — Piqûre —, wie die geschilderte Operation genannt wird, gelingt auch bei Vögeln[5]) und Fröschen.[6])

---

[1]) Vgl. *H. Strauss:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 37. 1780 (1913). — *Hans Wörner* und *Emil Reiss:* Ebenda. Nr. 18 (1914). — Vgl. auch *A. Gottschalk:* Zeitschr. f. die gesamte exper. Med. **26**. 34 (1922). — *G. Hetényi* und *St. Liebmann:* Klinische Wochenschr. **1**. 1204 (1922).

[2]) *Claude Bernard:* Leçons (Cours du semestre d'hiver). 1854—55, pag. 289.

[3]) Vgl. u. a. *B. Aschner: Pflügers* Archiv. **146**. 114 (1912). — Vgl. auch *E. Leschke:* Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. **14**. 167 (1913). — *S. Morita:* The Tohoku Journ of exper. Med. **2**. 403 (1921).

[4]) *Hédon:* Diabète. Dictionnaire de Physiol. **4**. 812.

[5]) *M. Bernhardt: Virchows* Archiv. **59**. 407 (1874).

[6]) *M. Schiff:* Untersuchungen über die Zuckerbildung. Würzburg 1859.

Von größter Bedeutung für die ganze Auffassung dieser Art von Glukosurie ist eine Beobachtung von *F. W. Dock*.[1]) Er fand, daß der Zuckerstich nur dann gelingt, wenn wohlgenährte Tiere verwendet werden, d. h. solche, die einen Glykogenvorrat in der Leber besitzen. Die Operation versagt dagegen gänzlich, wenn Hungertiere zu diesen Versuchen benutzt werden. *Naunyn*[2]) kam zu demselben Resultate. Er zeigte ganz eindeutig, daß der Erfolg des Zuckerstiches ausschließlich vom Ernährungszustande der Versuchstiere abhängig ist. Immer findet man bei der Sektion der einige Zeit nach dem Zuckerstich getöteten Versuchstiere, daß die Leber glykogenfrei geworden ist. Daß die Leber die Eigenschaft, Zucker in Form von Glykogen aufzuspeichern, verloren hat, geht aus folgender Beobachtung hervor. Wird einem normalen, durch Hunger möglichst glykogenfrei gemachten Tiere eine Traubenzuckerlösung in die Mesenterialvene eingeführt, so erscheinen nur geringe Mengen Zucker im Harn. Wird derselbe Versuch mit einem Tiere, an dem der Zuckerstich ausgeführt worden ist, angestellt, so tritt nach der Injektion des Zuckers bald eine starke Glukosurie auf.[3])

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen, in welchem Zusammenhang der Zuckerstich und die Zuckerüberschwemmung des Organismus stehen. *Claude Bernard* bewies durch den folgenden Versuch, daß die Nn. vagi Beziehungen zwischen der Leber und der erwähnten Stelle in der Medulla oblongata — sie ist Zuckerzentrum genannt worden — vermitteln.[4]) Wird nämlich nach ihrer Durchschneidung am Halse der Zuckerstich ausgeführt, so ist er ebenso wirksam, wie wenn die Nn. vagi intakt sind. Reizt man den peripheren Stumpf des N. vagus, ohne daß zuvor der Zuckerstich ausgeführt worden ist, so beobachtet man keine Glukosurie. Sie tritt jedoch alsbald auf, wenn das zentrale, d. h. das mit der Medulla oblongata zusammenhängende Ende gereizt wird. Bei einem solchen Versuche konnte *Claude Bernard* durch die Sektion nachweisen, daß der ganze Körper des Versuchstieres mit Zucker überschwemmt war. Am meisten Zucker fand er in den Lebervenen. *Claude Bernard* wies ferner nach, daß die Durchschneidung der Nn. vagi am Halse die Leber in der Folge zuckerfrei macht. Er schließt aus all diesen Versuchen, daß in der Medulla oblongata ein Zentrum zur Regelung des Zuckerumsatzes in der Leber vorhanden ist. Die Vermittlung, d. h. die Reizleitung, besorgt der N. vagus. Die Zuckerbildung nach Reizung des zentralen Vagusstumpfes faßt *Claude Bernard* als einen reflektorischen Vorgang auf[5]), und zwar sollen die Lungenäste des Vagus die auf das Zuckerzentrum wirkenden Fasern führen, denn nach Durchschneidung der Nn. vagi über der Leber und unter der Lunge zeigte sich kein Einfluß auf die Zuckerbildung der Leber mehr.

Es fragt sich nun, auf welchem Wege das Zuckerzentrum auf die Leber einen Einfluß ausübt. *Claude Bernard* durchschnitt das Rückenmark in verschiedener Höhe unter der Medulla oblongata und fand, daß die leitenden Bahnen in den oberen Teilen des Rückenmarkes liegen müssen, denn seine Durchschneidung unter dem ersten Dorsalwirbel hebt die Ein-

[1]) *F. W. Dock: Pflügers* Archiv. 5. 571 (1872).
[2]) *B. Naunyn:* Archiv f. experim. Path. und Pharmak. 3. 85 (1875).
[3]) Vgl. auch *B. Eckhard:* Beiträge zur Anat. u. Physiol. 8. 77 (1879).
[4]) Vgl. die Zusammenstellung von *Levene:* Zentralbl. f. Physiol. 8. 379 (1894).
[5]) Vgl. *E. F. Pflüger:* Das Glykogen. l. c. 386.

wirkung des Zuckerzentrums auf die Zuckerbildung der Leber auf. Eine wichtige Bestätigung dieser Schlußfolgerung erbrachten *C. Eckhardts*[1]) Versuche. Diese ergaben, daß nach der Durchschneidung beider Nn. vagi und der Nn. sympathici am Halse der Zuckerstich noch wirksam bleibt. Nach der Durchtrennung der beiden Nn. splanchnici hat er jedoch keinen Erfolg mehr. Dieses letztere Ergebnis weist darauf hin, daß die durch den Zuckerstich bewirkte Erregung der Zellen des Zuckerzentrums der Leber auf der Bahn der Nn. splanchnici in irgend einer Weise zugeleitet wird.[2]) Nach diesen Ergebnissen müssen wir annehmen, daß der Zuckerstoffwechsel der Leber direkt von einem Nervenzentrum aus geregelt wird. Die Nn. vagi leiten die zentripetalen Erregungen und die Nn. splanchnici vermitteln die zentrifugalen.

Unentschieden haben wir bis jetzt die Frage gelassen, ob nur die Leber nach dem Zuckerstich Zucker abgibt, oder aber, ob die im Harn auftretende Glukose auch anderen Organen entstammt. Durch die Versuche von *Moos*[3]) und *Moritz Schiff*[4]) ist bewiesen, daß nur der Zuckerstoffwechsel der Leber beeinflußt wird. Werden nämlich die Gefäße der Leber unterbunden, dann erscheint kein Zucker im Urin. Besonders schön zeigen dies die Versuche von *Schiff*. Dieser Forscher erzeugte bei 8 gleich großen Fröschen durch den Zuckerstich Glukosurie. Nach 2—$3^3/_4$ Stunden ließ sich Zucker im Harn feststellen. Nun wurde allen Versuchstieren die Leber bloßgelegt und aus der Bauchwunde herausgezogen. Dann wurden alle Gefäße dieses Organs und der Gallengang mit einer Fadenschlinge umfaßt. Bei vier Versuchen wurde die Fadenschlinge zugezogen, bei den übrigen dagegen nicht. Während nun bei den letzteren die Glukosurie fortdauerte, nahm sie bei den letzteren mehr und mehr ab und nach drei Stunden war der Harn zuckerfrei.

Wir können die erste Phase der Wirkung des Zuckerstiches mit der alimentären Glukosurie in Parallele setzen. Bei dieser erfolgt die Überschwemmung des Blutes mit Zucker vom Darm, bei ersterem von der Leber aus. Sie hat aufgehört, den Glykogenabbau den vorliegenden Bedürfnissen anzupassen. Gleichzeitig vermögen die Leberzellen kein Glykogen mehr aufzubauen. Die Leber ist in gewissem Sinne aus dem Zuckerstoffwechsel ausgeschaltet. Wir können von diesen Gesichtspunkten aus die nach dem Zuckerstich auftretende Glukosurie als eine hepatogene bezeichnen.

Die Beobachtung *Claude Bernards* und derjenigen Forscher, die seine Feststellung ergänzt und erweitert haben, weist darauf hin, daß der Zuckerstoffwechsel und insbesondere der Glykogenauf- und -abbau sicher nicht ausschließlich direkt vom Blute aus geregelt wird. Die Leberzellen stehen vielmehr unter der Kontrolle eines nervösen Zentrums. Diesem werden offenbar durch die Nn. vagi beständig Nachrichten über den Stand des Zuckerumsatzes in der Leber übermittelt. Ferner empfängt das Zentrum auch Nachrichten über den Zuckerbedarf der Körperzellen und insbesondere des Blutes. Es ist möglich, daß das Zentrum direkt über den Zuckergehalt des Blutes unterrichtet wird, d. h. daß ein Ansteigen des Blutzuckergehaltes

[1]) *C. Eckhard:* Beiträge zur Anat. u. Physiol. **4**. 138.
[2]) Vgl. hiezu: *J. J. R. Macleod:* Americ. J. of Physiol. **19**. 388 (1907).
[3]) *Moos:* Arch. f. wissenschaftl. Heilkunde **4**. 37.
[4]) *Moritz Schiff:* Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. 76. Würzburg 1859.

das Zentrum erregt und dieses auf der Bahn der Nn. splanchnici die Leberzellen zur Glykogenbildung veranlaßt. Es wäre ja denkbar, daß im Anfang der Verdauung der resorbierte Zucker die Leber passiert und, ohne abgefangen zu werden, in den großen Kreislauf gelangt. Das wäre dann für das Zentrum das Zeichen zum Eingreifen. Umgekehrt könnte ein Sinken des Zuckergehaltes des Blutes bewirken, daß das am Zentrum vorüberfließende Blut dieses in dem Sinne beeinflußt, daß nunmehr die benachrichtigten Leberzellen Glykogen abbauen.

Normalerweise erfolgt das Wechselspiel zwischen Zuckerzentrum und Leberzellen ohne Zweifel in fein abgestufter Weise. Verletzen wir das Zuckerzentrum, oder reizen wir es auf irgend eine andere Art, dann zerstören wir durch brutalen Eingriff jede Regelung. Die Leberzellen werden in ihrer Gesamtheit beeinflußt. Sie schütten ihren Traubenzucker nach erfolgtem Abbau des Glykogens aus. Die Zellen sind aufs schwerste geschädigt. Sie sind auch nicht in der Lage, bei Reizung des Zuckerzentrums aus zugeführtem Traubenzucker Glykogen aufzubauen, wie aus den Beobachtungen von *Freund* und *Popper*[1]) hervorgeht. Sie konnten nur dann bei intravenöser Zufuhr von Glukose Glykogenbildung in der Leber nachweisen, wenn sie jede zerebrale Reizung fernhielten.

Wir dürfen uns nun keineswegs mit der Feststellung zufrieden geben, daß unter bestimmten Bedingungen die Leberzellen aus zugeführtem Traubenzucker kein Glykogen bilden, vielmehr müssen wir der Frage nachgehen, warum das nicht der Fall ist. Es könnte z. B. sein, daß die Leberzellen für Glukose in bestimmten Fällen undurchlässig sind. Würde sie in die Zellen hineingelangen, so fände vielleicht der Glykogenaufbau statt. In einem solchen Falle wäre in Wirklichkeit gar keine direkte Störung der Glykogensynthese vorhanden, vielmehr würden Veränderungen der Zellgrenzschicht in der Durchlässigkeit für Traubenzucker vorliegen.

Unklar bleibt die Beziehung des Zuckerzentrums bzw. der von ihm zur Leber verlaufenden motorischen Bahn zum Glykogen bzw. zur Diastase. Bewirkt der nervöse Impuls, daß in der Leberzelle die Diastase aktiviert wird, oder wird das Substrat — das Glykogen —, das vielleicht irgendwie gebunden war, so verwandelt, daß der Abbau erfolgen kann? Oder liefert der N. splanchnicus gar den Aktivator etwa in Form eines Inkretstoffes? Undenkbar wäre das nicht, denn wir kennen umgewandeltes Nervengewebe, das Inkretstoffe, die große Wirkungen entfalten, hervorbringt. So liefert der Sympathikusanteil der Nebenniere das Adrenalin. Warum sollten nicht die nervösen Zentren auch derartige Stoffe bilden und diese weiter geben? Es könnte aber auch sein, daß vom Nervensystem aus die physikalischen Bedingungen in den Zellen geändert werden und dadurch ein Zustand geschaffen wird, unter dem Diastase und Glykogen zusammenkommen und zusammenwirken können. Schließlich muß auch der folgenden Möglichkeit gedacht werden. Es ist wohl möglich, daß in der Leberzelle zwischen vorhandener Glukose und Glykogenvorrat eine Art von Gleichgewicht besteht. Verläßt Traubenzucker die Zelle, dann ist dieses gestört. Es erfolgt ein Abbau von Glykogen, bis wieder ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. Es wäre nun denkbar, daß vom Zuckerzentrum aus in irgend einer Weise die Durchlässigkeit der Grenzschichten der Leber-

[1]) *Ernst Freund* und *Hugo Popper:* Biochem. Zeitschr. **41**. 56. (1912).

zellen für Zucker verändert wird. Wir werden noch erfahren, daß geringfügige Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas, z. B. eine Verschiebung im Gehalt an Kalziumion, von größter Bedeutung für den physikalischen Zustand von Zellgrenzschichten und damit unter anderem auch für ihre Durchlässigkeit für bestimmte Stoffe sein kann. Eine erhöhte Durchlässigkeit für Glukose könnte zur Folge haben, daß der Abbau des vorhandenen Glykogens zwangsläufig erfolgt. Wir deuten diese Möglichkeit einer Erklärung der raschen Überführung des Glykogens der Leberzellen in Glukose nur an, weil zurzeit, wie wir noch sehen werden, eine befriedigende Erklärung dafür nicht vorliegt.

Besondere Aufmerksamkeit hat man der Diastase der Leberzellen gewidmet. Nach den vorliegenden Beobachtungen ist eine Vermehrung derselben beim Zuckerstich nicht erkennbar.[1])

Mit der Feststellung, daß von einem Zentrum aus der Zuckerhaushalt der Leber geregelt wird, ist die Möglichkeit durchaus nicht ausgeschlossen, daß die Leberzellen auch vom Blute selbst aus zum Glykogenauf- bzw. -abbau angeregt werden. Es sind eine ganze Anzahl von Stoffen bekannt geworden, nach deren Einführung in den Organismus Hyperglukoplasmie und darauf folgend Glukosurie eintritt. In den meisten Fällen ist nicht eindeutig genug festgestellt worden, an welcher Stelle sie eingreifen und eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels bewirken. Für manche dieser Substanzen ist es sehr wahrscheinlich gemacht worden, daß sie auf das Zuckerzentrum wirken. Andere dürften dagegen die Leberzellen direkt beeinflussen und wieder andere greifen offenbar an verschiedenen Stellen zugleich schädigend in den normalen Ablauf des Zuckerstoffwechsels ein. Es darf nicht verschwiegen werden, daß manche Beobachtungen auf diesem Gebiete zu flüchtig gemacht sind, um bindende Schlüsse zuzulassen. Vor allem interessiert uns in jedem Falle von Glukosurie die Frage, ob Hyperglukoplasma besteht oder aber, ob die Zuckerausscheidung durch die Nieren eine andere Ursache hat.

Sehr interessant ist die Beobachtung[2]), daß nach Einspritzung einer 1%igen Kochsalzlösung in die Blutbahn Glukosurie auftritt. Verschiedene Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß das Kochsalz reizend auf das Zuckerzentrum einwirkt. So ist festgestellt worden, daß nach Durchschneidung der Nn. splanchnici die Kochsalzinjektion unwirksam war.[3]) Ferner trat die Glukosurie früher und viel stärker auf, wenn das Kochsalz durch Einspritzung in die Arteria vertebralis unmittelbar der Medulla oblongata zugeführt wurde, als wenn es einem peripheren Gefäße übergeben worden war. *Martin H. Fischer*[4]) hat diese Beobachtungen erweitert und zunächst gezeigt, daß im Kochsalz dem Natriumion die Wirkung zukommt.[5]) Ferner gelang es, die Glukosurie durch Einspritzung von Kalziumion aufzuheben. Natrium- und Kalziumion zeigen in diesem

[1]) *E. Starkenstein:* Biochem. Zeitschr. **24**. 191 (1910). — *J. J. R. Macleod* und *R. G. Pearce:* American Journ. of Physiol. **25**. 255 (1910); **27**. 341 (1911); **28**. 403 (1911). – Vgl. auch *St. Osato:* The Tohoku Journ. of exper. Med. **1**. 1 (1920).

[2]) *C. Eckhard:* Beitr. z. Anat. u. Physiol. **8**. 77 (1879).

[3]) *Külz: Eckhards* Beiträge. **6**. 177 (1872).

[4]) *Martin H. Fischer:* Univ. of California Publications. Physiol. **1**. 77 (1913); *Pflügers* Archiv. **106**. 80 (1904); **109** 1 (1905) — Vgl. auch *Koichi Naito:* The Tohoku. Journ. of exper. Med. **1**. 131 (1920).

[5]) Auch Li, K, Sr erzeugen Glukosurie. NH_4-Ion ist dagegen ohne Einfluß.

Falle eine antagonistische Wirkung. Wir werden später noch mehr Beispiele dieser Art kennen lernen.

Die der Einbringung einer Kochsalzlösung bestimmter Konzentration ($^1/_6$ molekulare Lösung) folgende Glukosurie hat nach neueren Beobachtungen sicher keine einheitliche Ursache. Es ist nämlich festgestellt worden[1]), daß das Kochsalz verschiedene Körperzellen — vor allem die Nieren- und Darmzellen — so beeinflußt, daß sie für Traubenzucker durchlässig werden. Die Glukosurie könnte somit auch ohne Hyperglukoplasmie zustande kommen.[2])

Auf Reizung des Zuckerzentrums ist die Glukosurie nach Eingabe von Morphium, Strychnin, Phosphor, Arsen, Uransalzen, Sublimat, Amylnitrit, Kurare, Chloral, Nitrobenzol, Chloroform, Äther, Azeton usw. zurückgeführt worden. Auch die nach Überladung des Blutes mit Kohlensäure bzw. bei Sauerstoffmangel[3]) eintretende Glukosurie soll die gleiche Ursache haben. Neuerdings wird vermutet, daß die Kohlensäure die Leberzellen direkt beeinflußt. Endlich wäre noch zu erwähnen, daß auch die nach Kohlenoxydvergiftung (Leuchtgas!) auftretende Glukosurie mit dem Zuckerzentrum in Zusammenhang gebracht worden ist.

Glukosurie beobachtet man zuweilen auch nach Gehirnerschütterungen. Man hat auch hier eine Reizung des Zuckerzentrums angenommen. Ferner fand man wiederholt Zucker im Harn, wenn Tiere, z. B. Katzen, lange Zeit gefesselt worden waren[4]), und endlich ist Zuckerausscheidung im Harn insbesondere bei Fröschen nach starker Abkühlung festgestellt worden.[5]) Man vermutet, daß auch in diesen Fällen das Zuckerzentrum direkt oder indirekt erregt wird.[6])

Zu ganz neuen Gesichtspunkten in der Frage nach dem Wesen der sogenannten Zuckerstichglukosurie führte die Entdeckung von *Blum*[7]), wonach das von der Nebenniere gebildete Adrenalin ebenfalls zu einer Hyperglukoplasmie und im Gefolge davon zu einer Glukosurie führt, vorausgesetzt, daß die Leber Glykogen enthält.[8]) Dem Adrenalin kommt die Formel eines 3,4-Dioxyphenyl-methylaminoäthanols zu:

---

[1]) *John Bruce Macallum:* Univ. of California Public. **1**. 125 (1904). — *Frank P. Underhill* und *Israel S. Kleiner:* Journ. of Biol. Chemistry. **4**. 395 (1907). — *Martin H. Fischer* und *Gertrud Moore:* American Journ. of Physiol. **19**. 341 (1907).

[2]) Vgl. *Louise Mc Danell* und *Frank P. Underhill:* Journ. of Biol. Chem. **29**. 273 (1917).

[3]) Vgl. *Edie:* Biochem. Journ. **1**. 455 (1906). — *Ivar Bang* und *Ph. Sensström:* Biochem. Zeitschr. **50**. 437 (1913).

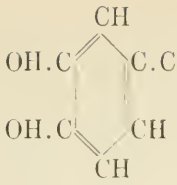
[4]) *R. Böhm* und *F. A. Hoffmann:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **8**. 271 und 375 (1878). — Vgl. auch *W. B. Cannon (A. T. Shohl* und *W. S. Wright, D. de la Paz, R. G. Hoskins):* Americ. Journ. of Physiol. **28**. 64 (1911); **29**. 274, 280 (1911/12). — *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Journ. of exper. Med. **26**. 637 (1917); Americ. Journ. of Physiol. **46**. 90 (1918).

[5]) Vgl. z. B. *M. Loewit:* Zentralbl. f. Physiol. **21**. 873 (1907); Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **60**. 1. 420 (1808/09).

[6]) Man hat alle Formen von Glukosurie auch mit dem Namen Diabetes bezeichnet. Man spricht insbesondere von einem Zuckerstichdiabetes, einem Fesselungs- und Kältediabetes. Wir ziehen es vor, den Namen Diabetes ganz für jene Krankheit vorzubehalten, die unter anderen Symptomen auch Glukosurie aufweist.

[7]) *E. Blum:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **71**. Okt (1901); *Pflügers* Archiv. **90**. 617 (1902). — Vgl. weitere Literatur bei *A. Biedl:* Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien. 3. Aufl. 1916.

[8]) *Fritz Hildebrandt:* Arch. experim. Path. u. Pharm. 88, 80 (1920).



Das Adrenalin wird von der Marksubstanz der Nebenniere, die bekanntlich vom N. sympathicus abstammt, gebildet. Es entfaltet noch andere Wirkungen. Es wirkt ganz allgemein auf alle Organe ein, die vom N. sympathicus innerviert werden. Besonders wichtig und in die Augen fallend ist der Einfluß des Adrenalins auf die Blutgefäße. Es verengert diese und bewirkt dadurch ein Ansteigen des Blutdruckes.

Was nun die Wirkung des Adrenalins auf den Kohlehydratstoffwechsel anbetrifft, so kommen vor allem zwei Möglichkeiten in Betracht. Es kann auf dem Wege des N. sympathicus eine Reizwirkung auf die Leberzellen ausüben oder aber einen direkten Einfluß auf diese entfalten. Für letztere Annahme sprechen Versuche von *Ivar Bang*.[1]) Er beobachtete nämlich, daß Adrenalin die überlebende Froschleber zum raschen Abbau ihres Glykogens veranlaßt. Gegen die Auslegung dieser Feststellung im Sinne einer normalen Funktion des Ardenalins ist einzuwenden, daß die Konzentration dieser Verbindung im Organismus wohl nie auch nur annähernd so groß ist, wie sie von *Bang* zu seinen Versuchen angewandt worden ist. Nun wissen wir aus zahlreichen Beobachtungen, daß für die Wirkung eines Stoffes seine Konzentration von ausschlaggebender Bedeutung ist. Oft wirken kleine Dosen reizend und große lähmend. Wir dürfen in keinem Falle die physiologische Bedeutung eines Stoffes aus Versuchen ableiten, bei denen wir eine Verbindung unter Steigerung der Konzentration auf ein Vielfaches des natürlichen Vorkommens zur Wirkung kommen lassen. Wir dürfen nur aussagen, daß der betreffende Körper bei einer bestimmten Konzentration bestimmte Wirkungen entfaltet. Darüber hinaus sind Schlußfolgerungen auf das Verhalten im Organismus ohne genügende Grundlage. Mehr und mehr fand die folgende Vorstellung von der Wirkung des Adrenalins auf den Zuckerstoffwechsel Anklang. Das Zuckerzentrum wirkt nicht direkt durch Vermittlung des N. splanchnicus auf die Leberzellen. Es sind vielmehr die Nebennieren zwischen dieses und die Leber eingeschaltet. Wird das Zuckerzentrum gereizt, dann werden die Nebennieren veranlaßt, Adrenalin abzugeben. Seine Menge richtet sich nach der Größe des Reizes. Es wird dann den Leberzellen zugeführt und veranlaßt einen den augenblicklichen Bedürfnissen entsprechenden Abbau von Glykogen und damit Zuckerabgabe an das Blut. Unter normalen Verhältnissen ist das Zusammenspiel von Zuckerzentrum und Nebennieren ein außerordentlich feines. Es wird nur soviel Adrenalin abgegeben, als notwendig ist, um ausreichende Mengen von Glykogen zum Abbau zu bringen. Beim Zuckerstich und sonstigen brutalen Eingriffen in das ganze zusammengekoppelte System wird viel Adrenalin dem Blute übergeben, und es erfolgt nun ein Massenabbau von Glykogen.

[1]) *Ivar Bang:* Biochem. Zeitschr. **49**. 81 (1913).

Die geschilderte Auffassung der Stellung der Nebenniere zum Zuckerzentrum und zur Leber ist nicht ohne Widerspruch geblieben.[1]) Wir müssen deshalb sorgfältig prüfen, ob die vorliegenden Versuchsresultate mit ihr in Einklang stehen. Zunächst wies *A. Mayer*[2]) nach, daß der Zuckerstich nur dann gelingt, wenn die Nebennieren vorhanden sind. *Kahn* und *Starkenstein*[3]) konnten diese Beobachtung bestätigen. Nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation ist der Zuckerstich erfolglos. Man glaubte zunächst diesen Umstand mit der Annahme erklären zu können, daß die Leber nach der Entfernung der Nebennieren ihr Glykogen einbüße. Es würde dann der Zuckerstich deshalb erfolglos sein, weil dieses Organ keinen Zucker mehr abzugeben hat. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß der Verlust der Nebennieren das Glykogenspeicherungsvermögen der Leber nicht wesentlich beeinflußt.[4]) Nur bei der Ratte wurde die Leber glykogenfrei gefunden.[5]) Trotzdem die Leberzellen bei den übrigen Tieren viel Glykogen aufweisen, bleibt der Zuckerstich ohne Erfolg, wenn die Nebennieren fortgenommen sind.

Es wurde ferner beobachtet, daß die Nebenniere nach dem Zuckerstich an Adrenalin und an dem Substrat (sogenannte chromierbare Substanz[6]), die diese Verbindung hervorbringt, verarmt.[7]) Durchschneidet man beim Kaninchen den N. splanchnicus auf der einen Seite, so zeigt die Nebenniere der gleichen Seite nach dem Zuckerstich keine Veränderungen, während sie bei der auf der anderen Seite befindlichen anzutreffen sind.[8]) Wichtig ist auch die Beobachtung, daß nach vollkommener Isolierung der Leber von nervösen Zentralorganen mittels Durchschneidung aller Nerven der Zuckerstich noch wirksam ist. Dagegen wurde er unwirksam, sobald die Nebennieren durch Durchschneidung aller Nervenbahnen isoliert wurden, während das übrige Splanchnikusgebiet mit dem Zentralnervensystem in Zusammenhang blieb.[9])

Es ist nun bezweifelt worden, ob tatsächlich im Anschluß an den Zuckerstich eine ausreichende Zunahme[10]) an Adrenalin im Blute stattfindet. In dieser Richtung ausgeführte Untersuchungen[11]) haben ergeben, daß die

[1]) Vgl. auch *E. Wertheimer* und *G. Battez:* Arch. internat. de Physiol. **9**. 363 (1910). — *H. Freund* und *G. Marchand:* Arch. f. exper. Path. und Pharm. **76**. 324 (1914).

[2]) *A. Mayer:* Compt. rend. de la Soc. de Biol. **58**. 1123 (1906).

[3]) *R. H. Kahn* und *E. Starkenstein: Pflügers* Archiv. **139**. 181 (1911).

[4]) *R. H. Kahn* und *E. Starkenstein: Pflügers* Archiv. **139**. 181 (1911). — *Sh. Kuriyama:* Journ. of biol. Chem. **34**. 287, 299 (1918).

[5]) *O. Schwarz: Pflügers* Archiv. **134**. 259 (1910).

[6]) Die Chromreaktion dieses Gewebes (auch chromaffines genannt) beruht auf seinem Gehalt an Adrenalin, vgl. *W. Stoeltzner:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 22. 584 (1919).

[7]) *R. H. Kahn: Pflügers* Archiv. **140**. 209 (1911); **144**. 251 396 (1912); **146**. 578 (1912). — *Jjuro Fujii:* Journ. of experim. Med. **1**. 38 (1920); The Tohoku Journ. of exper. Med. **1**. 38 (1920).

[8]) *A. Jarisch:* Archiv f. experim. Path. u. Ther. **13**. 520 (1913). — *R. H. Kahn: Pflügers* Archiv. **169**. 347 (1917). — *J. Fujii:* The Tohoku Journ. of exper. Med. **1**. 83 (1920).

[9]) *Adolf Jarisch: Pflügers* Archiv. **158**. 478 (1914).

[10]) Vgl. hierzu *N. Watermann* und *H. J. Smit: Pflügers* Archiv. **124**. 198 (1908). — *N. Watermann:* Ebenda. **141**. 104 (1911). — *W. Falta* und *J. G. Priestley:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 47 (1911). — *J. Nigrin y Lopez:* Ebenda. **145**. 311 (1912). — *E. Starkenstein:* Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**. 78 (1912).

[11]) *Paul Trendelenburg* und *Kurt Fleischhauer:* Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**. 369 (1913).

Verhältnisse nicht so einfach liegen können, wie angenommen worden ist. Die Vorstellung, daß der durch den Zuckerstich ausgeübte Reiz nur auf dem Wege über die Nebenniere wirken kann, ist ohne Zweifel zu eng gefaßt.[1]) Vor allem ist zu prüfen, ob, wie schon oben erwähnt, das Adrenalin unter normalen Verhältnissen direkt auf die Leberzellen wirkt oder aber seinerseits nervöse Zentren oder Nervenbahnen beeinflußt und so indirekt auf den Glykogenabbau einwirkt. Ferner bleibt auch noch die Möglichkeit, daß durch die bewirkten nervösen Einflüsse die Leberzellen für die Einwirkung des Adrenalins vorbereitet werden.

Wichtig sind nach dieser Richtung die Beobachtungen von *Macleod* und *Pearce*.[2]) Diese Forscher haben festgestellt, daß nach Entfernung des Plexus hepaticus die Reizung des N. splanchnicus unwirksam ist, obschon eine Hypersekretion der Nebennieren vorhanden ist. Wird jedoch der Plexus hepaticus gereizt, dann erhält man Hyperglukoplasmie, wenn die Nebennieren funktionstüchtig sind. Sind sie entfernt, dann bleibt die Überschwemmung des Blutes mit Zucker aus. Diese Resultate sprechen durchaus dafür, daß die Nebenniere und die Leber Beziehungen zueinander haben, die durch Nervenbahnen vermittelt werden, die im Plexus hepaticus verlaufen.

Einer der größten Fehler in der Erforschung bestimmter Funktionen ist ohne Zweifel der, daß fast gewaltsam versucht wird, eine einzige Möglichkeit für ihre Erklärung festzulegen. Dabei deuten zahlreiche Beobachtungen darauf hin, daß der Organismus mehrere Sicherungen für besonders bedeutungsvolle Funktionen besitzt. Die Tätigkeit der Leber im Kohlehydratstoffwechsel ist eine mannigfaltige. Sie wandelt Verbindungen nicht kohlehydratartiger Natur in Glukose um. Sie speichert diese in Form von Glykogen und zerlegt dieses wieder je nach Bedarf. Die Leber bewirkt, daß jedes Minus an Blutzucker sofort ausgeglichen wird. Diese letztere Funktion können wir der Bildung und Abgabe von Sekretstoffen durch Drüsenzellen vollständig an die Seite stellen. Wir kennen eine ganze Reihe von Organen, die an die Blutbahn Stoffe abgeben, die im gesamten Haushalt an irgend einer Stelle eine bedeutsame Rolle spielen. Stoffe, die nach außen, z. B. in den Darmkanal oder auf die äußere Haut abgegeben werden, bezeichnen wir als Sekrete. Stoffe, die innerhalb des Zellstaates bleiben und dem Blute oder der Lymphe zur Weiterführung übergeben werden, nennen wir mit *Roux* am besten Inkrete. Ohne Zweifel ist von diesen Gesichtspunkten aus die Leber als eine Drüse aufzufassen, die Traubenzucker als Inkret dem Blute übergibt. Wir haben eine der interessantesten und am besten bekannten Wechselbeziehung zwischen verschiedenen Organen vor uns. Die Leber sendet z. B. Zucker zu den Muskelzellen, und diese übergeben dem Blute als ein Spaltstück von diesem Milchsäure. Aus dieser bauen die Leberzellen wieder Glukose auf.

Wir zweifeln nicht daran, daß die Abgabe des erwähnten Inkretes, des Traubenzuckers, an das Blut von mehr als einer Stelle aus beeinflußt wird. Zunächst besteht die Möglichkeit, daß der Zuckergehalt des Blutes direkt als Reiz wirkt. Ferner ist es denkbar, daß jene Organe, die Zucker verbrauchen, in der Weise Einfluß auf die Leberzellen haben, daß vielleicht die dem Blute übergebenen Abbaustufen, z. B. die Milchsäure, An-

[1]) Vgl. hierzu *R. H. Kahn: Pflügers* Archiv. **169**. 326 (1917).
[2]) *J. J. R. Macleod* und *R. G. Pearce:* Americ. Journ. of Physiol. 29. 419 (1912).

stoß zu Glykogenabbau geben. Ferner ist der Weg über Nervenbahnen und Zentren gegeben. Diese Art des Wechselspiels ist noch lange nicht aufgeklärt. Vielleicht spielt bei dieser Regelung des Zuckerstoffwechsels auch der Umstand eine Rolle, daß die Nervensubstanz selbst einen ganz regen Glukoseverbrauch aufweist.[1]) Es wäre denkbar, daß das Zuckerzentrum im besonderen für die ausreichende Versorgung des Nervengewebes mit Zucker sorgt. Die Nervenzellen des Zuckerzentrums stehen durch Nervenbahnen direkt mit den Leberzellen in Verbindung. Man darf ohne weiteres von inkretorischen Fasern sprechen. Außerdem unterhält das Zuckerzentrum Beziehungen zur Nebenniere. Auch zu ihr hin gehen inkretorische Bahnen. Es bleibt noch die Frage zu beantworten, ob nur das Adrenalin für die Beteiligung am Zuckerstoffwechsel in Betracht kommt. Mir scheint kein Anhaltspunkt dafür vorzuliegen, daß dieses den einzigen Inkretstoff der Nebenniere darstellt. Der Umstand, daß man durch Zufuhr immerhin beträchtlicher Mengen von Adrenalin Hyperglukoplasmie hervorrufen kann, gibt uns noch nicht die Gewißheit, daß diese Verbindung nun auch normalerweise im Zuckerhaushalt Verwendung findet. Es könnten auch noch andere Stoffe mitwirken. Wir dürfen bei der Beurteilung der Beziehungen der Nebennieren zum Zuckerzentrum und zur Leber eines nicht außer acht lassen. Das Adrenalin wird, wie schon oben hervorgehoben, von der Marksubstanz der Nebenniere gebildet. Diese stammt vom N. sympathicus ab. Das Zuckerzentrum ist sicherlich auch ein Sympathicuszentrum. Vielleicht steht es noch mit anderen, übergeordneten, sympathischen Zentren im Zwischenhirn in Verbindung. Zur Leber ziehen zahlreiche sympathische Nervenbahnen. Aus diesen Feststellungen ergeben sich ohneweiteres enge Beziehungen aller dieser Organe zueinander.

Fassen wir die wichtigsten Feststellungen zusammen, nämlich einmal die Tatsache, daß nach Entfernung der Nebennieren der Zuckerstich meistens vollständig unwirksam bleibt, obwohl die Leber Glykogen besitzt, und ferner die Beobachtung, daß er bei entnervter Leber wirksam ist, sofern wenigstens eine Nebenniere ihre Nervenbahnen noch besitzt, und endlich der Zuckerstich unwirksam ist, wenn die Nebenieren nervös isoliert werden, dagegen das übrige Splanchnicusgebiet mit dem Zentrum in leitender Verbindung bleibt, so ergibt sich mit größter Wahrscheinlichkeit, daß die Nebennieren direkte Beziehungen zur Leber haben und in irgend einer Weise am Zuckerstoffwechsel aktiv beteiligt sind. Vieles spricht dafür, daß ein von den Nebennieren abgegebenes Inkret, darunter das Adrenalin,[2]) auf dem Wege der sympathischen Zentren und Nerven, die mit den Leberzellen in Verbindung stehen, auf diese einwirkt.[3])

Von größter Bedeutung wäre es, die Art der Beeinflussung der Leberzellen kennen zu lernen. Es bleibt das schon mehrfach berührte Problem zu

---

[1]) *Else Hirschberg* und *Hans Winterstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **100**. 185 (1917). — *Else Hirschberg:* Ebenda. **101**. 248 (1918).

[2]) Adrenalin wird sehr leicht verändert. Es ist wohl möglich, daß es nicht selbst wirksam ist, sondern ein Umwandlungsprodukt.

[3]) Für die Frage der Bedeutung des Adrenalins für den Kohlehydratstoffwechsel kann die Mitteilung von *G. N. Stewart* und *I. M. Rogoff* [J. of Pharm. **10**. 1, 49 (1917)] von großer Bedeutung werden, wonach nach Exstirpation der rechten Nebenniere und der vom linken Semilunarganglion herkommenden Nervenfasern (Versuchstier Katze!) das Blut adrenalinfrei wird. Störungen irgend welcher Art waren keine zu beobachten!

ergründen, weshalb in der Leberzelle Glykogen und Diastase sich zusammen finden, jedoch nicht aufeinander wirken, ehe nicht von außen ein Reiz eintritt. Man kann sich, wie schon einmal betont, vorstellen, daß in der Zelle Maßnahmen getroffen sind, die verhindern, daß die Diastase ihre Wirkung entfalten kann, sei es nun, daß sie inaktiviert ist, oder aber das Glykogen jene Gruppe besetzt enthält, die den ersten Angriff durch das Ferment vermittelt oder aber sich in einem physikalischen Zustand befindet, der die Fermentwirkung ausschließt. Der Möglichkeiten sind sehr viele.[1]) Es kommt auch in Frage, daß das Ferment in der Zelle vielleicht nicht zum Glykogen hin diffundieren kann, wenn nicht der ganze Zustand des Zellinhaltes sich ändert. Die Beobachtung, auf die wir noch eingehen, daß die Durchlässigkeit von Membranen durch an sich geringfügige Konzentrationsänderungen im Gehalt an bestimmten Ionen sich vollständig ändern kann, gibt vielleicht auch Hinweise auf die Möglichkeit der Reizwirkung. Einstweilen müssen wir uns damit begnügen, zum Ausdruck zu bringen, daß durch den Reiz in den Leberzellen Verhältnisse geschaffen werden, unter denen die Diastase das Glykogen zerlegen kann. Mir scheint die Annahme am wahrscheinlichsten, daß Zustandsänderungen, d. h. physikalisch-chemische Veränderungen einsetzen, die es ermöglichen, daß die bis dahin getrennten Stoffe, Diastase und Glykogen, aufeinander einwirken. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß beobachtet worden ist, daß nach dem Zuckerstich die Leberzellen das Glykogen in die Blut- und Lymphbahnen ausstoßen, und dann dort der Abbau einsetzt. Weitere Versuche müssen ergeben, ob dieser Vorgang die Regel ist und das gesamte Glykogen betrifft.[2]) Auf die Möglichkeit einer Veränderung der Zellgrenzschichten im Sinne einer veränderten Durchlässigkeit für Zucker haben wir schon S. 156 hingewiesen.

Man hat auch der Schilddrüse, den Nebenschilddrüsen, der Hypophyse, der Milz und anderen Organen direkte und indirekte Beziehungen zur Leber und zur Nebenniere zugeschrieben und daran gedacht, daß je nach Bedarf den Glykogenabbau fördernde und hemmende Substanzen von bestimmten Drüsen zur Verfügung gestellt werden.[3]) Es liegen jedoch noch keine eindeutigen Resultate vor und vor allem ist noch ganz unbekannt, an welchen Stellen sie in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen.[4])

Wie außerordentlich vorsichtig man bei allen Versuchen, auf experimentellem Wege an Tieren Störungen im Zuckerhaushalt festzustellen, sein muß, zeigen die Beobachtungen, wonach psychische Einflüsse den Zucker-

[1]) Vgl. zu diesem Probleme auch *Cl. Bernard:* Leçons sur le diabète. Paris 1877. — *E. J. Lesser:* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. XVI. 279 (1919).

[2]) Vgl. *F. Hofmeister:* Kohlehydratstoffwechsel der Leber. Vortrag. Nothnagel-Stiftung. Wien 1913.

[3]) Vgl. hierzu die interessanten Beobachtungen von *H. Eppinger, W. Falta* und *C. Rudinger:* Wiener klin. Wochenschr. **21.** Nr. 21. 752 (1908); Zeitschr. klin. Med. **66.** H. 1 u. 2 (1908) und **67.** H. 5 u. 6 (1909). — *Heinrich Ritzmann:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **61.** 231 (1911). — *Frank P. Underhill* und *Warren W. Hilditch:* Americ. Journ. of Physiol. **25.** 66 (1909). — *Frank P. Underhill:* Americ. Journ. of Physiol. **27.** 331 (1911). — *Soichiro Miura:* Biochem. Zeitschr. **51.** 423 (1913). — Weitere Literatur vgl. bei *Artur Biedl:* Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien. 3. Aufl. (1916). — *T. Togawa:* Biochem. Zeitschr. **109. 1** (1920).

[4]) Vgl. auch *Frank P. Underhill* und *Normann R. Blatherwick:* Journ. of biol. Chem. **18.** 87 (1914).

gehalt im Blute wesentlich zu steigern vermögen. Es hat schon die Fesselung der Tiere[1]), die Freilegung eines Gefäßes, die Narkose eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes im Gefolge.[2]) Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß bei vielen Forschungen auf diesem Gebiete die angewandte Methodik der Zuckerbestimmung viel zu wünschen übrig läßt. Es wird vielfach von Hyperglukoplasmie und auch von Glukosurie gesprochen, obwohl meistens nur festgestellt worden ist, daß ein bestimmtes Reduktionsvermögen vorliegt. Es ist durchaus möglich, daß neben Glukose, besonders in pathologischen Fällen, noch andere reduzierende Stoffe anzutreffen sind. Alle diese Momente erschweren die Beurteilung der Ergebnisse vieler Versuche außerordentlich. Sie lassen auch verstehen, weshalb das ganze Forschungsgebiet nicht entsprechend der aufgewandten Mühe gefördert worden ist.

Zum Schlusse sei noch der Glukosurie bei hungernden Tieren[3]) gedacht. *Hofmeister*[4]) beobachtete, daß bei jungen Hunden die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate stark herabsinkt, wenn sie ungenügend ernährt werden. Die Ursache der mangelhaften Ausnutzung der zugeführten Kohlehydrate bei Unterernährung könnte darauf beruhen, daß diejenigen Organe, die den Zuckerstoffwechsel beherrschen, infolge des Hungerzustandes ihre Funktionen nicht in vollem Umfange durchzuführen vermögen. So kann vielleicht die Leber nicht rasch genug die ihr mit dem Blute zugeführte Glukose in Glykogen verwandeln. Es kommt infolgedessen zur Hyperglukoplasmie und im Anschluß daran zur Glukosurie. Nach neueren Erfahrungen scheint jedoch der Grund der Hyperglukoplasmie ein anderer zu sein. Es ist beobachtet worden[5]), daß geringe Säuremengen imstande sind, eine hepatogene Hyperglukoplasmie zu erzeugen. Es wird die Leber veranlaßt, ihr Glykogen abzubauen, bzw. verhindert, solches zu bilden. Auch sollen die Leberzellen Glykogen als solches abgeben. Eine Beteiligung der Nebenniere wurde ausgeschlossen. Nun ist bei der Glukosurie der Hungertiere auch eine Zunahme des Säuregehaltes des Blutes nachgewiesen worden. Sie dürfte durch eine Störung des Zellstoffwechsels infolge ungenügender Nahrungszufuhr bedingt sein. Durch Eingabe von Alkali konnte die Hyperglukoplasmie beseitigt werden.[6])

Ein ganz neues Licht auf manche Beobachtungen über das Auftreten von Glukosurie werfen hoch bedeutsame Versuche von *H. J. Hamburger* und *R. Brinkman*.[7]) Sie stellten fest, daß das Vermögen der Froschniere, Glukose zurückzuhalten, in außerordentlich feiner Weise von der chemischen Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit abhängig ist. Wählt man zum Durchspülen *Ringer*sche Lösung, so wird von 0·1% Glukose etwa ein Drittel zurückgehalten. Die verwendete Lösung enthielt: 0·7% NaCl. 0·2% $NaHCO_3$, 0·01% KCl

[1]) Vgl. hierzu Zitat 4, S. 158.

[2]) Vgl. *E. Hirsch* und *H. Reinbach:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87.** 122 (1913); **91.** 292 (1914).

[3]) Hungernde Menschen verhalten sich gleich. Es gibt auch eine sogenannte Landstreicher-Glukosurie.

[4]) *F. Hofmeister:* Arch. f. experim. Path. und Pharmak. **26.** 359 (1890).

[5]) *H. Elias:* Biochem. Zeitschr. **48.** 121 (1913).

[6]) *H. Elias* und *L. Kolb:* Biochem. Zeitschr. **52.** 331 (1913).

[7]) *H. J. Hamburger* und *R. Brinkman:* Biochem. Zeitschr. **88.** 97 (1918). — Vgl. auch *G. Barkan, Ph. Broemser* und *A. Hahn:* Zeitschr. f. Biol. **74.** 1 (1921). — *Ph. Broemser* und *A. Hahn:* Ebenda. **74.** 37 (1921).

und 0·0075% $CaCl_2$. Wurde nun der $CaCl_2$-Gehalt auf 0·005 oder auf 0·015% gebracht, dann erschien sofort in der aus dem Ureter fließenden Flüssigkeit, dem künstlichen Harn, der gleiche Zuckergehalt, wie er in der Durchspülungsflüssigkeit enthalten war, d. h. es wurde kein Zucker zurückgehalten. Läßt man den $CaCl_2$-Gehalt gleich, und wird der K-Gehalt verändert, dann ist das Resultat ein gleiches. Für die Zurückhaltung der maximalen Zuckermenge ist ein ganz bestimmtes Verhältnis von Ca zu K notwendig. Besonders bedeutungsvoll ist die Feststellung, daß eine ganz bedeutende Vermehrung der Glukose-Zurückhaltung erhalten werden kann, wenn in der oben angeführten Durchströmungsflüssigkeit der Gehalt an $NaHCO_3$ auf 0·09% gesteigert wird. Die Ursache dieser Erscheinung ist auf die Reaktion der Durchströmungsflüssigkeit zurückzuführen. Ist sie so wenig alkalisch, daß ihre Reaktion beim Durchströmen sauer wird, dann nimmt die Durchlässigkeit der Niere für Glukose zu. Bleibt der künstliche Harn infolge Steigerung des $NaHCO_3$-Gehaltes der Durchspülungsflüssigkeit alkalisch, dann ist die Zuckerretention vergrößert. Von den 0·1% Zucker werden bei 0·09% $NaHCO_3$ doppelt so große Glukosemengen zurückgehalten, als bei 0·02% $NaHCO_3$. Gleichzeitig muß der Gehalt der Lösung an $CaCl_2$ auch etwas gesteigert werden, damit eine genügende Konzentration von Ca-Ionen zugegen ist. Wird der Gehalt an $NaHCO_3$ und entsprechend derjenige an $CaCl_2$ noch mehr gesteigert, dann geht noch weniger Glukose durch die Nierenepithelien hindurch. Es gelang, allen Traubenzucker mit der folgenden Lösung zurückzuhalten: 0·5% NaCl, 0·285% $NaHCO_3$, 0·01% KCl, 0·02% $CaCl_2$. Die Versuche fielen nicht immer gleich aus. Bei der gleichen Konzentration an den genannten Salzen kam es zuweilen auch zur Ausscheidung von Traubenzucker; immerhin war die Menge an zurückgehaltener Glukose größer als bei anderen Konzentrationen. Fügt man zur Durchspülungsflüssigkeit die Menge Traubenzucker, die dem normalen Gehalt des Froschblutes an diesem entspricht, nämlich 0·05%, hinzu, dann wird bei der erwähnten Salzkonzentration das gesamte Kohlehydrat zurückgehalten. Interessant ist, daß bei der zuletzt erwähnten Zusammensetzung der Nährlösung das Kalium fehlen durfte. Ferner ist von großer Bedeutung, daß andere Zuckerarten, wie Rohrzucker, Milchzucker, Maltose, Raffinose, Fruchtzucker, l-Arabinose und l-Mannose, unter den gleichen Bedingungen, unter denen Glukose von den Glomerulusepithelien zurückgehalten wird, durchgelassen werden[1]). Galaktose, l-Xylose und d-Ribose werden teilweise zurückgehalten. Die einzelnen Kohlehydrate verhalten sich somit je nach ihrer Konfiguration verschieden.

Die Feststellung, daß die Nierenepithelien durch Veränderung des Mengenverhältnisses der erwähnten Salze und insbesondere des $CaCl_2$ und des $NaHCO_3$ bald mehr, bald weniger, bald gar nicht für Glukose durchlässig gemacht werden können, ist von allergrößtem Interesse. Sie zeigt uns, daß die genannten Zellen in ihrer Durchlässigkeit stark beeinflußbar sind. Es gibt Membranen, die für jeden Stoff durchlässig sind, andere lassen nur bestimmte Produkte durch. In den Zellgrenzschichten, die für die Ausscheidung von Substanzen und in

[1]) *H. J. Hamburger* und *R. Brinkman:* Proceed. of Koninkl. Akad. van Wetenschappen te Amsterdam. **19**. 989, 997 (1917); **21**. Nr. 4. 548 (1919); 22. 353. 360 (1919): Biochem. Zeitschr. **128**. 185. 208 (1922).

unserem Fall für Kohlehydrate aus dem Blute in die Nierenkanälchen hinein in Frage kommen, haben wir „Membrane" vor uns, deren Zustand und damit auch deren Durchlässigkeit für bestimmte Produkte nicht ein für allemal gegeben ist, vielmehr unterliegt er mit all den mit ihm verknüpften physikalisch-chemischen Eigenschaften, je nach den vorhandenen Bedingungen, Wandlungen. Von größtem Interesse ist, daß die Konfiguration der Substrate für das Durchdringen von Zellgrenzschichten von Bedeutung ist.

Wir werden auf die erwähnten grundlegenden Versuche der Abhängigkeit der Eigenschaften der Zellgrenzschichten von den vorhandenen Bedingungen von verschiedenen Gesichtspunkten aus zurückkommen. Wir ersehen aus diesen Beobachtungen, wie sorgfältig alle Bedingungen festgestellt werden müssen, unter denen Forschungen auf dem Gebiete des Kohlehydratstoffwechsels unternommen werden. Eine Änderung in der Zusammensetzung des Blutes vermag schon eine Glukosurie zu erklären. Wir haben nicht nur den Zuckergehalt des Blutes in Rechnung zu setzen, sondern müssen auch feststellen, ob sich nicht die Nierenepithelien unter Bedingungen finden, unter denen sie an und für sich Zucker durchlassen.

Eine Glukosurie kann somit mannigfache Ursachen haben. Fassen wir die uns bis jetzt bekannten zusammen. Einmal kann vom Darme aus soviel Zucker zuströmen, daß die Leber- und sonstigen Körperzellen mit ihm nicht fertig werden. Die Gründe dafür können mannigfaltige sein. Einmal kann der Zustrom so groß sein, daß die Glykogenbildung an sich nicht Schritt halten kann. Es kann aber auch sein, daß die Glykogen bildenden Zellen bereits mit Glykogen beladen sind. Die Nierenzellen greifen ein und entlassen den Überschuß an Zucker aus dem Plasma. Sie sind unter normalen Verhältnissen bis zu einer bestimmten Zuckermenge dicht für Glukose. Wird diese Grenze überschritten, dann beginnen sie durchlässig zu werden, und zwar kommen in erster Linie, wenn nicht ausschließlich die Glomerulusepithelien in Betracht.[1]) Sind die Leberzellen infolge irgend einer Störung in ihrer Fähigkeit, Glykogen zu bilden, eingeschränkt, dann muß es wiederum leicht zu einer Hyperglukoplasmie kommen, wenn vom Darm aus Glukose zur Aufnahme gelangt. Zwar können andere Körperzellen einspringen, jedoch hat das seine Grenzen. Behält dabei die Leber ihre Fähigkeit, aus anderen Materialien als aus Kohlehydraten Glukose aufzubauen, dann wird noch eine weitere Ursache der Überschwemmung des Plasmas mit Zucker hinzugefügt.

Eine Hyperglukoplasmie tritt auch dann ein, wenn die Leber innerhalb kurzer Zeit ohne jede Regelung sich ihres Glykogenvorrates durch Abbau entledigt.

Nun beherrschen auch die Nierenepithelien in gewissen Grenzen die Zuckerausscheidung. Sie können durch Änderung der Zusammensetzung des Blutes für Traubenzucker weniger oder mehr durchlässig werden. Von einer gewissen Grenze ab lassen die Nierenzellen auf alle Fälle solchen durch. Eine wirkliche Hyperglukoplasmie wird wohl im allgemeinen immer eine Glukosurie im Gefolge haben. Wir haben aber auch erfahren, daß die Möglichkeit besteht, daß die Niere bei normalem Zuckergehalt, ja sogar bei vermindertem für Glukose durchlässig werden kann.

[1]) *H. J. Hamburger* und *R. Brinkman:* Biochem. Zeitschr. **94**. 131 (1919).

Bei jeder Glukosurie werden wir genau zu studieren haben, wo die Ursache zu suchen ist. Sie selbst ist ja immer nur eine Folgeerscheinung. Treffen wir auf eine Hyperglukoplasmie, dann interessiert es uns zu erfahren, wie diese zustande gekommen ist. Ist sie enteral (alimentär) oder hepathogen bedingt? Im letzteren Falle ist zu prüfen, aus welchem Grunde die Leber versagt. Ist der Glykogenaufbau oder sein Abbau oder beides zugleich gestört? Hat sich die Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten der Leberzellen für Glukose verändert? Liegt die Ursache primär in der Leber oder hat eine Beeinflussung von außen stattgefunden (Zuckerzentrum, Fortfall des Einflusses eines Organes mit Inkretbildung: Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere, Milz usw.)? Diese wenigen Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, wie zahlreiche Fragen jeder Fall von Glukosurie uns aufgibt. Sie vermehren sich noch, wenn wir im folgenden weiter in das Problem des Kohlehydratstoffwechsels vordringen werden.

Vorlesung VIII.

Kohlehydrate.

VII.

Die Beziehungen der Pankreasdrüse zum Kohlehydratstoffwechsel.

Unsere Kenntnisse über den Kohlehydratstoffwechsel und insbesondere über die Regelung des Abbaues des Traubenzuckers im tierischen Organismus haben durch die von *J. v. Mering* und *O. Minkowski*[1]) im Jahre 1889 entdeckte Tatsache, daß Hunde, denen ihre Pankreasdrüse vollkommen fortgenommen ist, im Harn Zucker ausscheiden, eine wesentliche Erweiterung erfahren. Diese Beobachtung wurde bald bestätigt, bald wurde bestritten, daß die Entfernung der Pankreasdrüse eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels im Gefolge habe. In vielen Fällen war auch die Glukosurie eine nur vorübergehende. Es ist bald geglückt, zu zeigen, worauf diese Unstimmigkeiten in den Resultaten der einzelnen Versuche zurückzuführen waren. Es kommt nämlich darauf an, daß die Pankreasdrüse vollständig entfernt wird.[2]) Bleiben auch nur einzelne Zellnester bei der Operation zurück, dann vermögen diese allein den Kohlehydratstoffwechsel in normalen Bahnen zu halten, solange sie ihre in Frage kommenden Funktionen auszuüben imstande sind und keine besonderen Anforderungen an den Kohlehydratstoffwechsel gestellt werden. Es ist dies eine Entdeckung von größter Bedeutung. Bei weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß auch Fische (Selachier[3]), Amphibien (Frösche[4]), Reptilien (Schildkröte) und Vögel[5]) die vollständige Pankreasexstirpation mit dem Auftreten einer Glukosurie beantworten. Es steht fest, daß in dem ganzen Tierreiche die Pankreasdrüse außer der Aufgabe, an den Darmkanal Verdauungssaft abzugeben, noch einen bedeutsamen, nicht ersetzbaren Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel hat.

---

[1]) *J. v. Mering* und *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **26**. 371 (1890). — *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes. Leipzig. Vogel. 1893.

[2]) *Eduard Pflüger: Pflügers* Archiv. **106**. 181 (1905).

[3]) *Adehoff:* Zeitschr. f. Biol. **28**. 293 (1891). — *Wilh. Marcuse:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 539 (1894).

[4]) *V. Diamare:* Zentralbl. f. Physiol. **20**. 617 (1906); **21**. 863 (1907).

[5]) *W. Kausch:* Archiv. f. experim. Path. u. Pharmak. **37**. 274 (1896); **39**. 219 (1897). — *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 85 (1893). — *Max Cremer* und *A. Ritter:* Zeitschr. f. Biol. **28**. 459 (1891).

Zunächst dachte man daran, daß das Fehlen der Pankreasdrüse deshalb eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels zur Folge hat, weil ja mit dem Wegfall dieses Organes auch die Sekretion des Pankreassaftes in den Darmkanal aufgehoben ist. Es wäre denkbar, daß nunmehr die Verdauung beeinflußt wird und sich indirekt Störungen aller Art anschließen, unter denen auch der Zuckerstoffwechsel leidet. Gegen diese Annahme spricht die Tatsache, daß die Glukosurie dann ausbleibt, wenn zwar jede Verbindung der Pankreasdrüse mit dem Darmkanal unterbunden ist, jedoch noch funktionstüchtige Organteile im Organismus zurückgeblieben sind.

Nunmehr suchte man die Glukosurie nach erfolgter vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse in Zusammenhang mit jener Art der Zuckerausscheidung im Harn zu bringen, die nach Erregung des Zuckerzentrums eintritt. Es wäre denkbar, daß bei der Operation Nervenbahnen gereizt werden, die in Beziehung zum Zuckerzentrum stehen. Auch diese Annahme konnte als unhaltbar erwiesen werden. Einmal würde mit ihr sehr schwer die Tatsache in Einklang zu bringen sein, daß die Glukosurie ausbleibt oder höchstens eine vorübergehende ist, wenn von der Pankreasdrüse kleine Reste zurückbleiben. Es wäre sehr gesucht, wollte man annehmen, daß die Entfernung dieser letzten Reste auf dem Wege von Nervenbahnen eine Reizung des Zuckerzentrums veranlaßt. Selbstverständlich bleibt bei nicht sorgfältiger Entfernung der Pankreasdrüse bald diese, bald jene Zellgruppe zurück und nicht etwa immer ein bestimmtes Organstück. Schon diese Beobachtungen beweisen die Unmöglichkeit, die nach Entfernung der Pankreasdrüse auftretende Glukosurie mit dem Zuckerzentrum und seinen Funktionen in direkten Zusammenhang zu bringen.

Ganz besonders klar hat der folgende Versuch von *Minkowski* am Hunde bewiesen, daß ohne jeden Zweifel die Pankreasdrüse als solche in den Kohlehydratstoffwechsel eingreift. Beim Hunde ist der unterste Teil des absteigenden Astes der Pankreasdrüse nicht mit dem Duodenum verwachsen. Er liegt vielmehr frei im Mensenterium. Dieses Stück trennte nun *Minkowski*[1]) so vom übrigen Pankreasgewebe, daß es im Zusammenhang mit dem Mensenterium blieb und seine Versorgung mit Blut- und Lymphgefäßen und Nerven nicht gestört wurde. Dieses Pankreasstück wurde nun aus der Bauchhöhle herausgezogen und unmittelbar unter der Haut neben der Schnittwunde eingeheilt. Nachdem das Versuchstier diese Operation überstanden hatte, wurde die Bauchhöhle wiederum geöffnet und nun der gesamte Rest der zurückgebliebenen Drüse vollständig entfernt. Es blieb also nur das kleine, unter der Haut eingeheilte Stück der Pankreasdrüse übrig, trotzdem trat keine Glukosurie auf. Wurde nun auch dieser Teil des Pankreas exstirpiert, dann stellte sich sofort Zuckerausscheidung im Harn ein.

Das gleiche Resultat erhält man, wenn man den größten Teil der Pankreasdrüse entfernt und nur ein Stück davon zurückläßt, das mit dem Darmkanal nicht mehr in Zusammenhang steht. Die so operierten Tiere erholen sich rasch. Die Wunden sind bald vernarbt. Man findet im Harn höchstens in den ersten Stunden nach der Operation Zucker. Das zurück-

[1]) *O. Minkowski:* Arch. f. experm. Path. u. Pharm. **31** 81 (1893). — Vgl. auch *Hédon:* Diabète pancréatique. Paris 1908.

gelassene kleine Stück Pankreasdrüse genügt, um den Kohlehydratstoffwechsel aufrecht zu erhalten.[1]) Nach einiger Zeit jedoch erfolgt Glukosurie. Tötet man das Versuchstier, dann findet man, daß das zurückgelassene Pankreasgewebe zugrunde gegangen ist. Die auftretende Glukosurie zeigt uns unmittelbar an, daß nunmehr keine funktionstüchtigen Pankreasdrüsenzellen mehr vorhanden sind. Sie degenerieren offenbar deshalb, weil die Bildung des Pankreassekretes weiter geht. Es fehlt der Abfluß und infolgedessen kommt es zu Stauungen, die dann zum Untergang der Zellen führen.

Nachdem einwandfrei festgestellt worden ist, daß der vollständigen Entfernung der Pankreasdrüse immer eine Glukosurie folgt, ergibt sich zunächst die Frage nach ihrer Ursache. Bis jetzt haben wir zwei Möglichkeiten für das Zustandekommen einer Zuckerausscheidung im Harn kennen gelernt. Einmal wird eine solche durch ein Zuviel an Zucker im Blutplasma verursacht. Ferner kann die Niere für Glukose durchlässig werden, d. h. es kommt zur Zuckerausscheidung, obwohl der Zuckergehalt des Blutes nicht gesteigert ist. Es sei an die Glukosurie nach Einführung von Kochsalzlösung in die Blutbahn erinnert[2]) und an die Feststellungen über die Abhängigkeit der Durchlässigkeit der Glomerulusepithelien von der Zusammensetzung der Durchspülungsflüssigkeit.[3]) Es hat sich erwiesen, daß die Zuckerausscheidung, die sich bei pankreaslosen Tieren findet, durch eine Hyperglukoplasmie verursacht ist. Man trifft stets einen erhöhten Zuckerspiegel im Blutplasma an.

Es hätte somit die Glukosurie nach Entfernung der Pankreasdrüse die gleiche Ursache, wie diejenige nach erfolgtem Zuckerstich. Schon die Tatsache jedoch, daß der letztere nur dann von Erfolg begleitet ist, wenn die Leber Glykogen aufweist, während die Pankreasexstirpation immer Hyperglukoplasmie im Gefolge hat, sofern die Entfernung der Drüse eine vollständige ist, beweist, daß beide Arten von Störungen des Zuckerhaushaltes nicht identisch sein können. Dazu kommt noch, daß die Zuckerausscheidung nach Pankreasexstirpation eine dauernde ist. Sie hält bis zum Tode des pankreaslosen Tieres an. Selbst dann, wenn das Tier hungert, erscheint beständig Glukose im Harn.

Diese Feststellungen führen zu der weiteren Frage: Weshalb besteht nach erfolgter, vollständiger Pankreasexstirpation eine dauernde Hyperglukoplasmie? Es ist immer mehr erkannt worden, daß eine wesentliche Störung des Kohlehydratstoffwechsels nach Ausfall der Pankreasdrüse darin liegt, daß die Leber nicht mehr in der Lage ist, Glykogen in ausreichendem Maße aufzubauen. Man findet dieses Organ nach Pankreasexstirpation arm an Glykogen. Besonders wichtig ist die Beobachtung, daß nach Entfernung der Pankreasdrüse die Leber beim Durchblutungsversuch 32 Stunden bis 5 Tage nach der Operation weder Trauben- noch Fruchtzucker in Glykogen umzuwandeln vermochte.[4]) Versuche, durch Zusatz von Pankreasextrakt die Glykogensynthese in Gang zu bringen, hatten ein negatives Ergebnis. Ferner ist festgestellt worden, daß die Froschleber nach Pankreasexstirpation

[1]) *W. Sandmeyer:* Zeitschr. f. Biol. **31.** 12 (1895).
[2]) S. 157.
[3]) Vgl. S. 164.
[4]) *H. K. Barrenscheen:* Biochem. Zeitschr. **58.** 277 (1914).

einen vermehrten Abbau des Glykogens zeigt.[1]) Es muß somit die Entfernung der genannten Drüse mit einer tiefgehenden Veränderung der Leberzellen verbunden sein.[2]) Es ist verlockend, anzunehmen, daß die Pankreasdrüse einen oder mehrere Stoffe liefere, die den Glykogenaufbau in der Leber beherrschen und diese Vorstellung der Feststellung gegenüber zu stellen, wonach die Nebennieren Inkretstoffe abgeben, die umgekehrt den Glykogenabbau beherrschen. Man könnte dann im Wechselspiel dieser Wirkungen die ganze Regelung des Glykogenauf- und -abbaus in der Leber erblicken, wobei es, wie S. 162ff. schon betont, zur Zeit nicht möglich ist, zu entscheiden, welcher Art die Störung im Grunde genommen ist.[3])

Wir müßten nun der Frage nachgehen, ob wir die schweren Störungen des gesamten Zuckerstoffwechsels nach Ausfall der Funktionen der Pankreasdrüse damit erklären können, daß die Leberzellen aus irgend einem Grunde, wobei auch eine veränderte Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten der Leberzellen eine Rolle spielen könnte (vgl. S. 156), nicht mehr imstande sind, den ihnen zugeführten Traubenzucker zu Glykogen aufzubauen. Es drängen sich ohne weiteres Einwände auf. Zunächst denken wir an die übrigen Glykogenspeicher und ferner an die Umwandlung von Zucker in Fett! Sollten auch hier Störungen vorliegen, so daß der gesamte dem pankreaslosen Organismus zugeführte Traubenzucker und der in ihm entstehende in den Geweben und dem Blutplasma liegen bleiben. Es käme fortwährend zu einer Hyperglukoplasmie und infolge davon zu einer Glukosurie. Nun ist eine Störung des Glykogenaufbaues in den übrigen Körperzellen außer denen der Leber nicht festgestellt. Die Fähigkeit der Bildung von Fett aus Zucker bei Fehlen der Pankreasdrüse ist nicht eindeutig geprüft. Es ist wahrscheinlich unmöglich, sie zu verfolgen, weil der pankreaslose Organismus wohl überhaupt kaum zur Fettablagerung kommt. Ihm entgeht mit dem durch die Nieren ausgeschiedenen Zucker beständig wertvolles Energiematerial. Infolgedessen wird er alle organischen Nahrungsstoffe und Verbindungen, deren Energieinhalt er erschließen kann, zur Aufrechterhaltung des Stoffwechsels heranziehen. Auf alle Fälle können wir uns somit nicht ohne weiteres darauf stützen, daß der gesamte Organismus des pankreaslosen Organismus Glukose nicht mehr unterbringen kann. Daß jedoch in dieser Richtung eine schwere Störung vorliegt, daraufhin deutet auch die Beobachtung, daß pankreaslose Hunde von per os zugeführter und intravenös eingespritzter Glukose einen viel größeren Anteil durch die Nieren ausscheiden, als normale Tiere.[4])

Einer der wichtigsten Befunde des gesamten Kohlehydratstoffwechsels schließt sich hier an. Man begann, die Menge der im Harn erscheinenden Glukose zu bestimmen und fand bald, daß mehr Traubenzucker im Harn erschien als Kohlehydrate mit der Nahrung aufgenommen

[1]) *Fröhlich* und *Pollack:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **77.** 265, 299 (1914).

[2]) Vgl. auch *E. J. Lesser:* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. XVI. 279 (1919).

[3]) Vgl. hierzu z. B. *Herter* und *Wakemann: Virchows* Archiv. **169.** 479 (1902). — *Zuelzer, Dorn* und *Marxer:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 32. 1908. — *O. Loewi:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **59.** 83 (1908). — *V. Falta* und *J. G. Priestley:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 47 (1911).

[4]) *F. M. Allen* und *Mary B. Wishart:* The Journ. of biol. chem. **13.** 615 (1920). — *F. M. Allen:* Americ. Journ. of the med. Sciences. **160.** 781 (1920).

waren. Zuerst dachte man daran, daß vorhandene Glykogenvorräte das Mehr an Zucker im Harn bedingten. Schließlich müßte jedoch dieser Zuschuß aufhören! Je genauer man die verabreichte Nahrung auf Kohlehydrate untersuchte, und je sorgfältiger die Zusammensetzung des Harnes studiert wurde, um so zwingender wurden die Beweise, daß der pankreaslose Hund mehr Traubenzucker im Harn ausscheidet als er Kohlehydrate einnimmt und besitzt.[1]) Somit war bewiesen, daß der tierische Organismus Traubenzucker aus Nichtkohlehydraten bildet. Die einen Forscher glaubten, daß eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrate vorliege, während andere die Eiweißkörper bzw. ihre Bausteine, die Aminosäuren, als Quelle für Glukose bezeichneten. Die letztere Annahme ist über jeden Zweifel sicher festgestellt, während eine Zuckerbildung aus Fett zwar durchaus nicht ausgeschlossen ist, jedoch bisher nicht eindeutig bewiesen werden konnte.[2])

Somit hat die der Entfernung der Pankreasdrüse folgende Glukosurie zu der weittragenden Erkenntnis geführt, daß der tierische Organismus Kohlehydrate aus bestimmten Aminosäuren bilden kann. Wir kommen auf diese Tatsache noch zurück. Handelt es sich bei dieser Bildung von Glukose um einen Vorgang, der etwas Abnormes, eben durch das Fehlen der Pankreasdrüse Bedingtes darstellt, oder kommt vielmehr eine Quelle für Zucker zum Vorschein, die auch sonst — nur vielleicht in geringerem Umfange — fließt, jedoch der direkten Beobachtung entgeht, weil der gebildete Traubenzucker normalerweise sofort weiter verwertet wird? Es wäre sehr gesucht, wollte man annehmen, daß die Zellen des tierischen Organismus, nachdem sie durch die Fortnahme der Pankreasdrüse schwer geschädigt sind, auf einmal zu dem unzweifelhaft sehr komplizierten Vorgang der Umwandlung von Nichtzuckern in Kohlehydrate greifen, ohne auch sonst den gleichen Weg einzuschlagen. Eine ganze Kette von Vorgängen ist notwendig, bis Aminosäuren in Zucker verwandelt sind. Wie sollte ein so komplizierter Vorgang plötzlich ohne jede Vorbereitung von den Zellen bewältigt werden, wenn sie wirklich etwas ganz Neuartiges zu leisten hätten! Es ist vielmehr als sicher festgestellt anzunehmen, daß stets aus bestimmten Aminosäuren in einem dem Bedarf angepaßten Umfange Glukose entsteht. Nachdem wir wissen, daß beim Abbau von Eiweißbausteinen und von Glukose gemeinsame Abbaustufen entstehen (vergl. S. 137) und uns ferner bekannt ist, daß umkehrbare Vorgänge vorliegen, erscheint uns die Bildung von Zucker aus bestimmten Aminosäuren nicht mehr auffallend. Es fließen der Stoffwechsel mancher Eiweißbausteine und derjenige der Glukose und sicherlich auch derjenige der Bausteine der Fette zusammen.

Kehren wir nunmehr zu der grundlegenden Frage nach der Ursache der Hyperglukoplasmie nach vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse zurück. Wir haben festgestellt, daß nicht nur Kohlehydrate als Quelle für den Traubenzuckergehalt des Blutplasmas in Frage kommen, die mit der

[1]) Vgl. u. a. *H. Lüthje:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **79.** 498 (1904); *Pflügers* Archiv. **106.** 160 (1904). — *L. Mohr:* Zeitschr. f. klin. Med. **52.** 337 (1904). — *Eduard Pflüger* und *Peter Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **131.** 201 (1910).

[2]) Vgl. Vorlesung X, XI und XV. — Vgl. auch *August Krogh* und *Johannes Lindhard (Göran Liljestrand* und *Knud Gad):* Biochem. Journ. **14.** 290 (1920).

Nahrung aufgenommen werden oder bereits in den Geweben vorhanden sind, vielmehr werden beständig Zuckermoleküle aus anderen Verbindungen und insbesondere aus bestimmten Aminosäuren gebildet. Von diesen Gesichtspunkten aus wird eine Hyperglukoplasmie verständlich, wenn man annimmt, daß die Leberzellen den Überschuß an Glukose nicht dem Blutplasma entziehen.

Bevor man die Wechselbeziehung zwischen der Pankreasdrüse und der Leber im Hinblick auf den Glykogenaufbau erkannt hatte, suchte man die Störung des Zuckerstoffwechsels in der Hauptsache in demjenigen der Muskelzelle. Man vermutete, daß diese die Fähigkeit eingebüßt habe, das Zuckermolekül zu zerlegen. Es sollte die Pankreasdrüse einen Stoff liefern, der in irgend einer Weise den Abbau des Zuckers im Muskel leitet. In der Tat sind Versuche mitgeteilt worden, aus denen hervorzugehen schien, daß die Muskulatur von pankreaslosen Tieren nicht imstande ist, Glukose abzubauen[1]), jedoch ist diesen Ergebnissen widersprochen worden.[2]) Aus neueren Versuchen geht hervor, daß auch im pankreaslosen Organismus Glukose zum Abbau kommt und vor allem auch die Muskelzellen sich aus ihr Energie erschließen können. Es ist von größter Tragweite, eindeutig zu entscheiden, ob Muskelzellen pankreasloser Tiere Glukose abbauen und verwerten können oder nicht, denn im letzteren Falle wäre klar erwiesen, daß die erwähnten Zellen nicht ausschließlich auf Glukose als Energiematerial angewiesen sind, denn das pankreaslose Tier kann Muskelarbeit leisten. Wir möchten auf Grund der vorliegenden Arbeiten und an Hand eigener Erfahrungen der Ansicht zuneigen, daß die Annahme die zutreffende ist, wonach die Muskulatur des pankreaslosen Organismus Zucker zerlegen kann. Unentschieden bleibt, ob der ganze Vorgang glatt verläuft und qualitativ und quantitativ restlos ungestört ist. Hier müssen weitere Versuche Klarheit bringen. Es spricht manches dafür, daß die Störung des Kohlehydratstoffwechsels nach vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse mit der Einschränkung bzw. Aufhebung der Glykogensynthese in der Leber nicht erschöpft ist.

Wir müssen noch der Möglichkeit gedenken, daß die Pankreasdrüse nicht direkt auf die Leberzellen einwirkt und ihren Glykogenaufbau durch Abgabe bestimmter Stoffe regelt. Es könnte sein, daß sie in Beziehung zu anderen Organen, wie zur Schilddrüse, Hypophyse usw. steht und über diese Einfluß auf die erwähnten Zellen gewinnt. Von diesem Gesichtspunkte aus wäre es verständlich, weshalb es bis jetzt nicht in einwandfreier Weise gelungen ist, die nach erfolgter vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse auftretende tiefgreifende Störung des Kohlehydratstoffwechsels durch Verfütterung von Pankreasgewebe bzw. Einspritzung von Auszügen aus solchem wirksam zu beeinflussen. Bevor in dieser Richtung nicht erfolgreiche

---

[1]) *E. H. Starling* und *C. Loratt Evans:* Journ. of Physiol. **49**. 67 (1914). — *F. Verzár* und *A. v. Fejér:* Biochem. Zeitschr. **53**. 140 (1913). — *F. Verzár:* Ebenda. **66**. 75 (1914). — *O. Porges* und *H. Salomon:* Ebenda. **27**. 143 (1910). — Vgl. auch *O. Porges:* Ebenda. **27**. 131 (1910). — *F. Forschbach* und *H. Schäfer:* Archiv f. experim. Path. u. Parmak. **82**. 344 (1918). — *O. Loewi:* Therapeutische Monatshefte. **32**. 350 (1918). — *H. K. Moorhouse, S. W. Patterson* und *M. Stephenson:* Biochem. J. **9**. 171 (1915).

[2]) Vgl. *Ernst J. Lesser:* Biochem. Zeitschr. **103**. 1 (1920). — *Jakob K. Parnas:* Ebenda. **116**. 89 (1921). — *Fr. M. Allen* und *Mary B. Wishart:* The Americ. J. of med. Sciences. **161**. 165 (1921).

Versuche vorliegen, bleibt die Annahme, daß die Pankreasdrüse als solche Stoffe erzeugt, die irgendwie in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen, unbewiesen. Viel wahrscheinlicher erscheint einstweilen, daß mehrere Organe in der erwähnten Richtung zusammenarbeiten. Eines davon ist die Pankreasdrüse.

Es fragt sich nun, mit welchen weiteren Organen sie gemeinsam den Kohlehydratstoffwechsel beherrscht, und welcher Art diese Beziehungen sind. Schließlich könnte man auch daran denken, daß die Pankreasdrüse mit den Nebennieren zusammen arbeitet und diese in der Abgabe jener Stoffe beeinflußt, die den Glykogenabbau in Gang bringen.[1]) Vielleicht fällt mit dem Ausfall der Pankreasdrüse eine Hemmung fort, so daß die Leberzellen nur auf Glykogenabbau und nicht auch auf Glykogenaufbau eingestellt sind. Bei allen diesen Einflüssen kann es sich um solche physikalisch-chemischer Art handeln. Durch ganz geringfügige Verschiebungen in der Zusammensetzung von Zellinhaltsstoffen oder auch nur solchen der Zellgrenzschichten können für die Funktionen der Zellen hochbedeutsame Zustandsänderungen bestimmter Zellbestandteile eintreten, die für den Verlauf bestimmter Zellfunktionen von ausschlaggebender Bedeutung sind. Erwähnt sei noch, daß man die bisher negativen Ergebnisse der Versuche, die Pankreasdrüse durch aus ihr gewonnene Stoffe zu ersetzen, auch auf eine hohe Empfindlichkeit der wirksamen Produkte zurückführen kann, doch fehlen bestimmte Anhaltspunkte für eine solche Annahme. Es ist auch denkbar, daß bessere Resultate zu gewinnen wären, wenn man unmittelbar nach der erfolgten Entfernung der Pankreasdrüse mit Ersatzversuchen einsetzen würde. Man muß damit rechnen, daß die einmal vorhandene Störung Zustände schafft, die nur schwer oder überhaupt nicht mehr überwindbar sind.

Hatten auch, wie eben erwähnt, Versuche, die entfernte Pankreasdrüse durch Verfütterung von Gewebe dieses Organes oder auch von Auszügen aus ihm zu ersetzen, keinen eindeutigen Erfolg, so besteht, und das möchten wir besonders hervorheben, doch kaum ein Zweifel darüber, daß die Pankreasdrüse mittelst Inkretstoffen direkt oder indirekt auf den Kohlehydratstoffwechsel einwirkt. Es seien einige Belege für diese Annahme angeführt[2]): Zunächst sei an die auf S. 169 erwähnten Versuche erinnert, wonach ein kleines Stück der Pankreasdrüse genügt, um ihren Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel aufrecht zu erhalten. Es lassen sich ferner zwei Tiere so vereinigen, daß das Blut des einen Organismus auch im Körper des anderen kreist.[3]) Man nennt eine solche Vereinigung zweier Tiere Parabiose. *Forschbach*[4]) vereinigte zwei junge Hunde. Dem einen Tiere wurde dann

[1]) *E. Hégon:* Arch. internat. de physiol. 18. 213 (1921).

[2]) *J. R. Murlin* und *J. E. Sweet* (The J. of biol. Chem. 28. 1 [1916]) sind der Ansicht, daß der Umstand, daß bei der Entfernung der Pankreasdrüse die in das Duodenum übertretende Salzsäure des Mageninhaltes infolge des Fehlens des Pankreassaftes nicht ausreichend durch Alkali neutralisiert werden kann, viel dazu beiträgt, daß der Kohlehydratstoffwechsel gestört wird. Dieser Annahme widersprechen viele Beobachtungen, es sei z. B. an die Tatsache erinnert, daß ein kleines Stück der Pankreasdrüse genügt, nun eine Hyperglukoplasmie und damit eine Glukosurie zu verhindern.

[3]) *F. Sauerbruch* und *M. Heyde:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 4. 908. — *E. Hédon:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 60. 131 (1909).

[4]) *J. Forschbach:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 21. 1908; Archiv. internat. de physiol. 13. 4 (1913).

die Pankreasdrüse entfernt. Es trat bei diesem keine Glukosurie auf. Einem einzelnen Kontrolltier war gleichzeitig die Pankreasdrüse weggenommen worden. Dieses litt an ausgesprochener Glukosurie. Der Ausfall dieses Versuches macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Pankreasdrüse an das Blut Stoffe abgibt, die den Kohlehydratstoffwechsel direkt oder indirekt beeinflussen. Nur so kann man erklären, weshalb das Tier ohne Pankreas frei von Glukosurie blieb. Es wurden ihm unzweifelhaft vom gesunden und mit ihm vereinigten Tiere die von dessen Pankreasdrüse sezernierten Stoffe zugeführt. Zu dem gleichen Resultate führten Bluttransfusionsversuche. So beobachtete *Hédon*[1]), daß die Glukosurie rasch verloren ging, als er einem pankreaslosen Hunde Blutserum, das aus venösem Blut der Bauchspeicheldrüse eines gesunden Hundes stammte, in eine Vena mesaraica einführte.

Einen der Parabiose ganz entsprechenden Zustand stellt jedes schwangere Tier dar. *Carlson* und *Drennan*[2]) legten sich die wichtige Frage vor, ob die Pankreasdrüsen der im Uterus befindlichen, beinahe ausgewachsenen Föten für die entsprechende Drüse des mütterlichen Organismus eintreten können. Sie exstirpierten hochträchtigen Hündinnen die Pankreasdrüse. Es trat entweder keine oder doch nur eine geringfügige Glukosurie auf. In dem Augenblicke, in dem bei der Geburt das letzte Junge und damit die letzte Pankreasdrüse den mütterlichen Organismus verlassen hatte, stellten sich Hyperglukoplasmie und Glukosurie ein! Diese Beobachtungen beweisen, daß von den Pankreasdrüsen der Föten durch den Plazentarkreislauf Stoffe auf das Muttertier übergegangen waren, die den Kohlehydratstoffwechsel auch im mütterlichen Organismus trotz Fehlens seiner Pankreasdrüse in normalen Bahnen zum Ablauf brachten. Mit der Entfernung der Föten fiel dieses Inkret fort und die Störung des Kohlehydratstoffwechsels war da!

Auch der folgende Versuch spricht im Sinne einer innersekretorischen Tätigkeit der Pankreasdrüse. *Biedl*[3]) unterband bei einem Hunde den Ductus thoracicus, oder er leitete die in diesem befindliche Lymphe nach außen ab und beobachtete, daß trotz Erhaltenseins einer funktionsfähigen Pankreasdrüse eine andauernde Glukosurie auftrat.[4]) Der Ausfall dieser Versuche weist darauf hin, daß die Pankreasdrüse jene Stoffe, die in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen, nicht direkt der Blutbahn übergibt. Sie werden vielmehr zunächst dem Ductus thoracicus zugeführt. Sie gelangen dann in diesem mit dem Chylus in den großen Kreislauf. Durch die Unterbindung des Ductus thoracicus bzw. durch die Ableitung der Ductuslymphe wird die Verbindung zwischen der Pankreasdrüse und den übrigen Organen des

[1]) *Hédon:* Compt. rend. de la soc. biol. **71**. 124 (1911).

[2]) *A. J. Carlson* und *F. M. Drennan:* Americ. Journ. of Physiol. 28. 391 (1911). — Vgl. auch *F. M. Drennan:* Ebenda. 28. 396 (1911). — *A. J. Carlson* und *H. Ginsburg:* Ebenda. 36. 217 (1914). — Vgl. hierzu *Fr. M. Allen:* The American J. of Physiol. 54. 451 (1921). Dieser Autor konnte die erwähnten Versuche nicht bestätigen. Es muß abgewartet werden, worauf der Widerspruch zurückzuführen ist.

[3]) *Artur Biedl:* Zentralbl. f. Physiol. **12**. 624 (1899). — Vgl. ferner *A. Biedl* und *Th. R. Offer:* Wiener klin. Wochenschr. Nr. 49. 1530 (1907). — Es wäre sehr erwünscht, wenn dieser wichtige Versuch wiederholt würde!

[4]) Wie schon mehrfach betont, erhalten alle derartigen Versuche erst die volle Beweiskraft, wenn neben der Zuckerausscheidung im Harn auch der Zuckergehalt des Blutplasmas ausreichend kontrolliert wird.

Organismus unterbrochen. Infolgedessen bildet sich der gleiche Zustand heraus, wie wenn die Pankreasdrüse entfernt wäre.

Ganz von selbst stoßen wir nun noch auf das folgende Problem. Wir haben bis jetzt eine Doppelfunktion der Pankreasdrüse kennen gelernt. Sie bildet und sezerniert den Verdauungssaft. Seine hohe Bedeutung für die Kohlehydratverdauung haben wir bereits besprochen. Ferner gibt sie an das Blut — direkt oder indirekt auf dem Wege der Lymphbahnen — Inkretstoffe ab. Werden nun Sekret- und Inkretstoffe von den gleichen Zellarten gebildet oder enthält die Pankreasdrüse zwei grundsätzlich verschiedene Zellarten? Die mikroskopische Betrachtung der Pankreasdrüse zeigt, daß in der Tat zwei verschiedene Zellformen in ihr vorhanden sind.[1]) Die einen stehen in Zusammenhang mit Ausführungsgängen und sind ohne Zweifel als die Bildungsstätten der Sekretstoffe anzusprechen. Die anderen sind in Gruppen angeordnet und entbehren dieser Beziehung zu Ausführungskanälen. Es ist auch heute noch nicht über jeden Zweifel festgestellt, ob man berechtigt ist, anzunehmen, daß die nach ihrem Entdecker[2]) und ihrer Anordnung als *Langerhans*sche Inseln bezeichneten Zellarten allein für die Bildung von Inkretstoffen in Frage kommen. Nach der einen Ansicht stellen die in den *Langerhans*schen Inseln vereinten Zellen Jugendformen von später Pankreassaft liefernden Drüsenzellen dar. Nach dieser Anschauung käme für die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels das gesamte Drüsenparenchym einheitlich in Frage[3]), d. h. eine Scheidung in Sekret- und Inkretzellen wäre nicht vorhanden. Nach der anderen Anschauung hätte man zwischen zwei Zellarten mit getrennten Funktionen zu unterscheiden. Es ist zurzeit nicht möglich, zu der einen oder anderen Ansicht endgültig Stellung zu nehmen. Mir scheint, daß diejenigen Forscher, die für die Sekret- und Inkretbildung gesonderte Zellarten fordern, zu sehr in der Meinung befangen sind, als würde die einzelne Zelle eine biologische Einheit darstellen. Je mehr wir in den physikalisch-chemischen Bau der Zellen Einblick erhalten, um so mehr erkennen wir, daß diese in vieler Beziehung eine Vielheit darstellen. Es handelt sich beim Zellinhalt nicht um eine homogene Lösung, in der bestimmte Reaktionen sich einheitlich im ganzen Zellinhalt vollziehen, vielmehr können wir die Zellen als einen Komplex von zahlreichen Einzelteilchen — im gewissem Sinne kann man an Einzelräume denken — auffassen, die alle Orte besonderer Vorgänge und Funktionen darstellen. Die Zelle ist nicht die letzte biologische Einheit, vielmehr umfaßt sie viele solche! Von diesen Gesichtspunkten aus bereitet es keine Schwierigkeiten, anzunehmen, daß ein und dieselbe Zellart die Bestandteile des Pankreassaftes bereitet und zugleich Inkretstoffe

[1]) *v. Hansemann:* Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 187 (1901); Berliner klin. Wochenschr. Nr. 20 (1912). — *A. Weichselbaum:* Sitzungsb. d. Akad. d. Wissensch. Wien. 119. Abt. III. 73. 1910. — *K. A. Heiberg:* Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 19. 2. Hälfte. 1909 (1911). — Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Path. 51. 178. (1911). — *Joh. Moldenhauer:* Inaug.-Diss. Bern 1909. — *Carly Seyfarth:* Neue Beiträge zur Kenntnis der *Langerhans*schen Inseln im menschlichen Pankreas und ihrer Beziehung zum Diabetes melitus. Gustav Fischer, Jena 1920. — *Fr. M. Allen:* The J. of exper. Med. 31. 363 (1920); The J. of metabolic Research. 1. 5, 75, 165, 93, 221, 251 (1922). — *W. B. Martin:* Ebenda. 1. 43 (1922).

[2]) *Langerhans:* Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüsen. Berlin. Diss. 1869.

[3]) Vgl. hierzu besonders *Carly Seyfarth:* Neue Beiträge l. c. (Zitat 1. S. 176).

liefert, die beim Kohlehydratstoffwechsel in irgend einer Weise mitwirken. Leider sind die Inselzellen so in das übrige Pankreasgewebe verflochten, daß es nicht möglich ist, nur sie zu entfernen.[1]) Wäre das durchführbar, dann wäre der Beweis leicht zu erbringen, ob wirklich nur ihnen eine Bedeutung im Kohlehydratstoffwechsel zukommt.

Überblicken wir alles, was wir über die Bedeutung der Pankreasdrüse für den Kohlehydratstoffwechsel kennen gelernt haben, dann ergeben sich eine ganze Anzahl von Kenntnissen von grundsätzlicher Bedeutung. Wir sind auf ein Organ gestoßen, das eine äußere und eine innere Sekretion hat. In der Leber und der Nebenniere hatten wir bereits Organe vor uns, die Inkrete liefern. Die erstere besitzt auch eine äußere Sekretion, nämlich in der Gallenbildung. Die Beschäftigung mit dem Pankreasdiabetes hat ferner zu der bedeutsamen Feststellung geführt, daß der tierische Organismus aus bestimmten Aminosäuren Glukose bilden kann. Im Mittelpunkt dieser ganzen Überführung stehen Verbindungen des Dreikohlenstoffsystems. Wir haben schon S. 137 darauf aufmerksam gemacht, daß die Brenztraubensäure ein solches Zwischenglied darstellt. Ferner haben wir erkannt, daß die Pankreasdrüse direkt oder indirekt Beziehungen zur Leber haben muß. Welcher Art diese sind, konnten wir nicht sicher feststellen, nur steht fest, daß der Glykogenaufbau in den Leberzellen gestört ist. Ferner haben wir hervorgehoben, daß die Synthese von Traubenzucker nicht eingeschränkt, ja sogar vielleicht gesteigert ist. Schließlich sei noch mit allem Nachdrucke betont, daß wir zwar beständig von einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels nach vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse gesprochen haben, jedoch davon überzeugt sind, daß darüber hinaus der gesamte Stoffwechsel auf das tiefgehendste gestört ist. Es läßt sich keine Stoffwechselart für sich allein betrachten. Wir sprechen zwar von Kohlehydrat-, Fett-, Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel und halten diese Stoffwechselarten auseinander, wir sind uns jedoch dabei bewußt, daß sie alle innig zusammenhängen und ohne Zweifel voneinander und darüber hinaus auch vom Mineralstoffwechsel abhängig sind. Wir gehen zunächst den augenfälligsten Störungen nach, folgen allen Spuren, die sie hinterlassen und stoßen schließlich auf Verbindungen, die keinen spezifischen Charakter mehr zeigen, denen wir nicht ansehen können, ob sie von Kohlehydraten oder Bausteinen der Fette oder der Proteine herstammen. In diesem Gebiete wurzelt vielleicht auch die wesentlichste Störung im Stoffwechsel nach Entfernung der Pankreasdrüse. Der Organismus erzeugt die Abbaustufen im allgemeinen in Spuren. Sie werden Schlag auf Schlag weiter verwandelt. Ergeben sich Störungen, häuft sich ein Produkt an, dann kann das der Anlaß sein, daß der ganze Stoffwechsel in eine bestimmte Richtung gedrängt wird. Diese Gedanken sollen nur darauf hinweisen, daß man über einer Einzelerscheinung nie die Betrachtung des Gesamtstoffwechsels und der gesamten Vorgänge im Organismus aus den Augen verlieren soll. Gleichzeitig soll mit allem Nachdrucke betont werden, daß die ganze Frage der Bedeutung der Pankreasdrüse für den Zucker- und den Gesamtstoffwechsel noch im Flusse ist.

[1]) Bei Selachiern ist eine solche Trennung möglich. Vgl. *Diamare* und *Kuliabko:* Zentralbl. f. Physiol. 18. 432 (1904).

Vorlesung IX.

Kohlehydrate.

VIII.

Diabetes melitus.

Die auf verschiedene Arten experimentell erzeugte Hyperglukoplasmie mit nachfolgender Glukosurie hat nicht nur deshalb das größte Interesse geweckt, weil die Aussicht bestand, ein lückenloses Bild des Ablaufs des Kohlehydratstoffwechsels zu erhalten, sondern vor allem auch, weil wir eine Krankheit kennen, bei der eine Störung des genannten Stoffwechsels vorliegt. Es ist dies der Diabetes melitus, die Zuckerharnruhr. Bei dieser erscheint Traubenzucker im Harn.[1]) Ferner findet sich wohl regelmäßig eine Hyperglukoplasmie. Schon im Mittelalter war den indischen und arabischen Ärzten bekannt, daß bei der erwähnten Krankheit ein süß schmeckender Stoff im Harn erscheint. Es gelang jedoch erst *Chevreul*[2]) im Jahre 1815, den Harnzucker in Kristallform zu gewinnen. *Bouchardat*[3]) und *Péligot*[4]) haben ihn dann einwandfrei als Traubenzucker erkannt.[5])

Würden wir genau wissen, auf welche Art und Weise der tierische Organismus seinen Kohlehydratstoffwechsel regelt, würden wir alle Organe kennen, die ihn beherrschen und würde uns bekannt sein, wie jedes einzelne Organ wirkt, an welcher Stelle des gesamten Zuckerstoffwechsels die einzelnen Gewebe eingreifen, dann würden wir ohne Zweifel imstande sein, den Diabetes melitus therapeutisch wirksam anzugreifen, indem wir die Ursache oder, vielleicht besser ausgedrückt, die voneinander abhängigen Ursachen beseitigen könnten. Ja, es wäre denkbar, daß eine wirksame Prophylaxe eingeleitet werden könnte. Wartet aus diesen Gründen der Pathologe mit größter Ungeduld auf weitere Fortschritte auf dem Gebiete der experimentellen Erforschung des Kohlehydratstoffwechsels, so ist andererseits dem Physiologen ein von der Natur angestelltes Experi-

[1]) Vgl. hierzu *Eduard von Lippmann:* Zur Geschichte des diabetischen Zuckers. Chemiker-Ztg. **44**. 1 (1920).

[2]) *Cherreul:* Bull. de la Société philomatique. 148 (1815); Annales de Chimie 45 (1815).

[3]) *Bouchardat:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **6**. 337 (1838).

[4]) *Péligot:* Ebenda. **7**. 106 (1838).

[5]) Vgl. weitere historische Daten bei *R. Lépine:* Le diabète sucré. Félix Alcan Paris 1909.

ment, wie es der Diabetes melitus darstellt, sehr willkommen. Winkt doch die Aussicht, daß durch die Erforschung dieser Krankheit und insbesondere ihrer Ursachen Licht über den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels verbreitet wird.

Man darf allerdings, das sei hier gleich mit voller Schärfe hervorgehoben, nicht ohne weiteres die an bestimmten Tieren gemachten Beobachtungen auf den Menschen übertragen und umgekehrt, die beim Diabetes melitus des Menschen erhaltenen Befunde ohne weiteres mit entsprechenden Zuständen bei Tieren in Parallele stellen. Die Erfahrung hat zwar gezeigt, daß der Stoffwechsel bei allen Tieren von den gleichen Grundgesetzen beherrscht wird, es finden sich jedoch in den Einzelheiten, wie ein Stoff verwendet, umgewandelt und abgebaut wird, zum Teil recht erhebliche Unterschiede. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß ein Karnivore, der auf große Eiweiß- und geringe genuine[1]) Kohlehydratmengen eingestellt ist, sich anders verhalten kann, als ein Herbivore und auch als ein Omnivore. Nur unter exaktester Berücksichtigung aller einzelnen Momente dürfen Beobachtungen, die an verschiedenen Tierarten gewonnen sind, vergleichend verwertet werden. Nicht außeracht lassen darf man ferner bei allen experimentell erzeugten Schädigungen des Stoffwechsels oder ganz allgemein von bestimmten Funktionen, daß die Natur im allgemeinen die Störungen bestimmter Art allmählich hervorgehen läßt. Es kann Jahre dauern, bis ein Versagen eines Organes voll in Erscheinung tritt. Unterdessen können alle möglichen Kompensationserscheinungen sich eingestellt haben oder aber, es sind mehr und mehr auch andere Organe in Mitleidenschaft gezogen worden. Bei den experimentell herbeigeführten Ausfallserscheinungen stellen wir den Organismus ganz plötzlich vor ganz neue Verhältnisse. Will man das Band zwischen Pathologie und experimenteller Forschung enger knüpfen, dann muß unser Bestreben darauf gerichtet sein, Methoden zu ersinnen, die es uns ermöglichen, bestimmte Organe allmählich auszuschalten oder noch besser nur bestimmte ihrer Funktionen zum Versagen zu bringen.

Trotz gewaltiger Anstrengungen ist es bis heute noch nicht geglückt, die Ursachen des Diabetes melitus restlos zu erkennen. Wir wissen in der Hauptsache nur, daß eine Hyperglukoplasmie vorliegt. Ein ganz wesentliches Hindernis in der Erforschung des Diabetes melitus bildet ohne Zweifel der Umstand, daß wir nicht in der Lage sind, einwandfrei zu entscheiden, ob dem Symptom der Hyperglukoplasmie und der Glukosurie eine einheitliche Ursache zugrunde liegt. Zwar wissen wir, daß es recht verschiedene Formen von Diabetes melitus gibt. Wir unterscheiden leichte und schwere Formen. Diese sind durch alle Übergänge untereinander verknüpft. Unter einer leichten Form verstehen wir eine Glukosurie, die zurückgeht, sobald man die Kohlehydratzufuhr einschränkt. Ja, oft genügt Leistung körperlicher Arbeit, d. h. eine stärkere Inanspruchnahme der Kohlehydrate, um eine bestehende Glukosurie zum Verschwinden zu bringen.[2]) Bei den schweren Formen dauert die Zuckerausscheidung auch dann

[1]) „Genuin" soll hier heißen, mit der Nahrung zugeführte Kohlehydrate, zum Unterschied von dem Zucker, den sich der Organismus selbst aus bestimmten Aminosäuren und vielleicht auch aus Bausteinen der Fette bereitet.

[2]) Es sei auch an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß gewiß mancher Fall von „rasch vorübergehendem" Diabetes unrichtig diagnostiziert und durch Glukuronsäure vorgetäuscht ist. Vgl. S. 37ff., vgl. ferner z. B. *Paul Mayer:* Berliner klin. Wochenschr.

an, wenn mit der Nahrung keine Kohlehydrate verabreicht werden und sicher auch schon längst die Kohlehydratvorräte verbraucht sind.

Wir werden uns hier mit dieser wichtigen Stoffwechselkrankheit nur insoweit beschäftigen, als wir aus ihr Anhaltspunkte für die Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels gewinnen können.[1]) Zunächst wollen wir versuchen, an Hand der bisherigen Darlegungen ein Bild über die möglichen Arten der Störung des Kohlehydratstoffwechsels beim Diabetes zu geben.

Es sei zunächst an die alimentäre Glukosurie erinnert.[2]) Wir haben festgestellt, daß bei Zufuhr größerer Mengen von Kohlehydraten diejenigen Zellen, die Glykogen zu speichern vermögen und jene, die Kohlehydrate in Fett überführen, schließlich den Zufluß an Glukose nicht mehr bewältigen können. Es bleibt eine größere Menge von Traubenzucker im Blute liegen. Die Nieren greifen ein und entfernen den Überschuß davon. Man kann sich nun wohl vorstellen, daß in manchen Fällen die Leberzellen auch bei einer Zufuhr von Kohlehydraten, die von gesunden Individuen spielend bewältigt wird, außerstande sind, zu verhindern, daß eine Hyperglukoplasmie entsteht.[3]) Vermögen dann die anderen Zellen, die Glykogen zu bilden vermögen, nicht einzugreifen, dann folgt als Ausgleich der Hyperglukoplasmie eine Glukosurie. Selbstverständlich kann unter Umständen die Leber ganz normal funktionieren, es versagen jedoch die übrigen Zellen, die Glykogen bilden können. Auch bei diesem Zustande muß es zur Hyperglukoplasmie kommen, wenn die Zufuhr von Kohlehydraten gewisse Grenzen überschreitet.

Man gebraucht in der Pathologie oft den Ausdruck „schwaches" oder „geschwächtes" Organ. Wir können mit dieser Bezeichnung ganz gut Unzulänglichkeiten in bestimmten Funktionen in Einklang bringen. Es ist denkbar, daß z. B. die Leberzellen nicht über genügend Fermente verfügen, um den Glykogenaufbau rasch durchzuführen, sei es, daß die Fermentvorstufe in zu geringer Menge zugegen ist, sei es, daß der Aktivator unzureichend wirkt. Es ist aber auch denkbar, daß die Leber- und vielleicht auch andere Zellen den Traubenzucker nicht rasch genug eintreten lassen. Vielleicht ist die Zellwand so beschaffen, daß dem Durchtritt des Traubenzuckers Schwierigkeiten entgegenstehen. Ist die Zufuhr von Traubenzucker eine geringe oder erfolgt sie zwar in größerem Maßstabe, jedoch über eine längere Zeit verteilt, dann können die Zellen mit der Glykogensynthese Schritt halten. Sie verhindern dadurch das Zustandekommen einer Hyperglukoplasmie. Nur dann, wenn den Zellen auf einmal viel Glukose zugeführt wird, vermögen sie nicht rasch genug mit ihm fertig zu werden. Würde

Nr. 27, 28 (1899); Nr. 13 (1903); Zeitschr. f. klin. Med. 47. H. 1/2 (1902). — *F. Blumenthal* und *H. Wolff:* Zeitschr. f. klin. Med. 52. H. 3/4 (1904). — *Emil Abderhalden:* Zeitschrift f. physiol. Chem. 85. 95 (1913).

[1]) Es sei auf die Werke: *Bouchardat:* Du diabète sucré. Paris 1888. — *Claude Bernard:* Leçons sur le diabète. Paris 1877. Deutsche Ausgabe (Posner) Berlin 1878. — *v. Frerichs:* Über den Diabetes. Berlin 1884. — *C. v. Noorden:* Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. 2. Aufl. 2. Hirschwald, Berlin 1907; Zuckerkrankheit. 6. Aufl. 1912. — *Naunyn:* Diabetes melitus. 2. Aufl. Wien 1906. — *R. Lépine:* Le diabète sucré. Felix Alcan. Paris 1909. — *Alfred Gigon:* Neuere Diabetesforschungen. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilkunde. 9. 206 (1912). — *Ludolf Krehl:* Pathol. Physiol. 9. Aufl. F. C. W. Vogel. Leipzig 1918. — *Carl von Noorden* und *Hugo Salomon:* Handbuch der Ernährungslehre. J. Springer, Berlin, 1920. hingewiesen.

[2]) Vgl. S. 150.

[3]) Vgl. hierzu *H. Staub:* Zeitschr. f. klin. Med. 93. 89. 123 (1922).

der Traubenzucker nicht durch die Nieren ausgeschieden, dann würde gewiß in solchen Fällen schließlich die gesamte, den normalen Zuckerspiegel des Blutes überragende Glukosemenge ein Unterkommen finden. Die Nierenzellen greifen jedoch automatisch ein, sobald der Zuckergehalt des Blutes eine gewisse Grenze überschreitet.

In solchen Fällen kann ein „geschwächtes", seine Aufgaben nicht vollständig erfüllendes Organ sich wieder erholen, so daß diese Form des Diabetes melitus zur Ausheilung kommt. Eine besondere Ursache der Hyperglukoplasmie könnte unter Umständen dadurch entstehen, daß jene Zellarten, die Glukose in Fett überführen, versagen. Sind die Glykogenspeicher gefüllt, dann wäre in diesem Falle kaum eine Möglichkeit gegeben, um eine weitere Zuckerzufuhr aus dem Blute abzulenken.

Man hat gegen die Annahme, daß ein Versagen der Leberzellen bei der Glykogenspeicherung leichten Fällen von Diabetes melitus zugrunde liegen könne, eingewandt, daß die Leber die schwersten Veränderungen zeigen kann, ohne daß Zucker im Urin gefunden wird. Dieser Einwand ist nicht stichhaltig. Wir wissen, daß die Leber eine große Zahl von Funktionen ausführt, von denen jede bis zu einem gewissen Grade unabhängig von den übrigen ist und für sich allein gestört sein kann. So braucht nicht jede Erkrankung der Leber gerade die den Kohlehydratstoffwechsel regelnden Teile der Zellen zu treffen. Die Einschränkung der Assimilationsfähigkeit der Leber kann die mannigfachsten Gründe haben. Es kann sich um eine allgemeine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Leberzellen handeln, oder aber es liegt eine besondere Störung vor. Sie kann z. B. einzig und allein dadurch bedingt sein, daß in den Leberzellen sich Bedingungen finden, die einem Glykogenaufbau ungünstig sind. Ferner ist der Fall möglich, daß umgekehrt dem Glykogenabbau Hindernisse entgegenstehen. Der Glykogengehalt eines Organes beweist noch lange nicht, daß die betreffenden Zellen im gegebenen Augenblick Glykogen zu bilden und auch abzubauen vermögen. Es kann sehr wohl der Fall eintreten, daß einmal gebildetes Glykogen liegen bleibt, und dadurch die Speicher für einen weiteren Zufluß versperrt sind, weil der Abbau des schon vorhandenen Polysaccharids gestört ist. Das im einzelnen Falle nachgewiesene Glykogen kann schon sehr lange an Ort und Stelle lagern!

Ein weiterer Anlaß zur Entstehung einer Hyperglukoplasmie könnte dadurch gegeben sein, daß in den Beziehungen der Leber zum Zuckerzentrum an irgend einer Stelle eine Störung eingetreten ist.[1]) Normalerweise ist der Zuckerstoffwechsel der Leber in feinster Weise geregelt. Wir haben früher schon betont, wie fein das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren im Kohlehydratstoffwechsel sein muß, damit immer im richtigen Augenblick ein bestimmter Vorgang einsetzt und ein anderer aufhört. Es ist denkbar, daß das Zuckerzentrum bei gewissen Zuständen leichter anspricht als sonst. Wir haben allen Grund anzunehmen, daß keine Zelle des tierischen Organismus — mit Ausnahme derjenigen, die rein mechanische Funktionen erfüllen — das Zusammenspiel mit anderen Zellen je ganz aufgibt. Die Zellen müssen stets bereit sein, um auf die verschiedensten Anforderungen entsprechend antworten zu können. Sie dürfen nicht auf bestimmte Nachrichten hin sich erst vorbereiten. So werden auch dem

[1]) Vgl. S. 153 ff.

Zuckerzentrum mit seinen Zellen ununterbrochen Reize zugeleitet. Sie sind bis zu einer gewissen Grenze zu schwach, um einen Erfolg zu haben. Erst wenn die „Reizschwelle" erreicht oder überschritten ist, macht sich das Zuckerzentrum geltend. Bald wird ein Abbau, bald ein Aufbau von Glykogen eingeleitet.

Das Zuckerzentrum kann nun unter Umständen sich in einem labileren Zustande befinden. Es genügen Reize, die weit unter der normalen Schwelle liegen, um die Leberzellen zu veranlassen, ihr Glykogen abzubauen, ja es ist denkbar, daß das Zuckerzentrum sich dauernd in Erregung befindet. Die Leberzellen sind dann als Glykogenspeicher mehr oder weniger ausgeschaltet. Diese Art der Hyperglukoplasmie mit nachfolgender Glukosurie würde etwa jenem Zustande an die Seite zu stellen sein, den wir nach erfolgreichem Zuckerstich eintreten sahen. Auch diese Art des Diabetes könnte in Heilung übergehen, sobald das Zuckerzentrum sich wieder auf die Norm einstellen würde. Selbstverständlich könnte die Ursache einer derartigen Hyperglukoplasmie auch an anderen Stellen der Wechselbeziehungen zwischen Zuckerzentrum und Leber sich finden. Man hat sogar an eine allgemeine erhöhte Erregbarkeit des N. sympathicusgebietes gedacht[1]) und manche Fälle von Diabetes melitus ganz diesem Nervensystem zur Last gelegt. Die Möglichkeit, daß tatsächlich vom N. sympathicus aus eine Abartung des Zuckerstoffwechsels bedingt werden könnte, würde um so verständlicher werden, wenn die vorliegenden Angaben, wonach im Zwischenhirn[2]) und in vielleicht noch höher organisierten Gehirnteilen sich Zentren finden, die den Kohlehydratstoffwechsel beherrschen, weitere Bestätigungen finden. Eigene Beobachtungen stützen die gemachten Befunde. Schließlich könnte man auch an ein eigentliches Sympathicuszentrum denken, das alle Bahnen des N. sympathicus direkt oder indirekt beherrscht. Das sogenannte Zuckerzentrum in der Medulla oblongata wäre in diesem Falle entweder ein Zentrum zweiter Ordnung oder aber der Zuckerstich trifft Bahnen, die vom Zentrum erster Ordnung herabsteigen, um ins Rückenmark und von da durch die vorderen Wurzeln zu den sympathischen Ganglien bew. zum Grenzstrang zu gelangen. Die Störung einer einzigen Stelle, nämlich des Zentrums erster Ordnung, würde dann die mannigfaltigen Folgen erklären. Diese Möglichkeit fordert zu weiteren Studien über die zentralen Sympathicusbahnen auf.

Da das Zuckerzentrum Beziehungen zur Nebenniere hat, so besteht auch die Möglichkeit, daß von ihr Störungen des Zuckerstoffwechsels ausgehen können, und man von einem adrenalen Typus des Diabetes melitus sprechen kann. Alle in der Vorlesung VII erörterten Beziehungen zwischen Zuckerzentrum, Nebennieren und Leber kommen hier in Betracht.

Bei der Besprechung der Zuckerstichglukosurie gedachten wir auch des Einflusses von intravenös zugeführter Kochsalzlösung. Wir lernten eine Form von Glukosurie kennen, bei der die vermehrte Durchlässigkeit der Nierenepithelien für Glukose eine Rolle spielte. Besonders klar liegen die Verhältnisse bei den Seite 164 angeführten Beobachtungen, wonach es möglich ist, die Dichtigkeit der Glomerulusepithelien für Glukose innerhalb gewisser Grenzen nach Belieben zu erhöhen oder zu erniedrigen

[1]) *Claude Bernard* schrieb dem Nervensystem schon eine große Rolle beim Diabetes melitus zu. Vgl. auch *W. Falta:* Zeitschr. f. klin. Med. 66. H. 5/6 (1908).

[2]) *B. Aschner: Pflügers* Archiv. 146 114 (112).

Es ist wohl möglich, daß es Fälle von Diabetes gibt, bei denen gar keine Hyperglukoplasmie vorliegt, sondern die Zuckerverluste nur dadurch bedingt sind, daß die Durchlässigkeit der Nieren für Zucker verändert ist. In der Tat sind solche Fälle von Diabetes beobachtet worden. Man spricht von einer renalen Form des Diabetes.[1])

Wir kennen weiterhin Formen von Diabetes melitus, die so viele gemeinsame Züge mit jener Art von Hyperglukoplasmie mit nachfolgender Glukosurie aufweisen, die nach vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse auftritt, daß man mit Recht vermutet, daß vor allem bei den schweren Arten von Zuckerharnruhr die genannte Drüse so verändert ist, daß sie ihre Rolle im Zuckerhaushalte des Organismus gar nicht oder doch nur unvollkommen erfüllen kann. In der Tat konnte man in manchen Fällen von Diabetes melitus anatomische Veränderungen in der Pankreasdrüse nachweisen[2]), aber selbst, wenn der pathologische Anatom keine Veränderungen findet, ist es denkbar, daß trotzdem funktionelle Störungen vorhanden sind. Der Anatom sieht nur gröbere, morphologische Veränderungen. Er vermag zurzeit, Feinheiten in der Änderung der Struktur der Zellen nicht festzustellen. Das, was der pathologische Anatom beobachtet, ist sehr oft nur das Ende eines langwierigen Vorganges, der von feinsten Anfängen an fortschreitend, allmählich zu schweren, direkt sichtbaren Zellveränderungen geführt hat. Niemals darf man jedoch erwarten, daß bei jedem Diabetes melitus die Pankreasdrüse beteiligt sein muß. Gewiß ist eine der wesentlichsten Ursachen der Tatsache, daß trotz großer Anstrengungen die Erforschung des Diabetes melitus wenig tief in das Wesen und die Ursachen dieser Stoffwechselstörung eingedrungen ist, darin begründet, daß man dieses ohne Zweifel recht mannigfaltige und nur durch das gleichartige Symptom der Glukosurie zusammengehaltene Krankheitsbild immer wieder von einem einzigen Gesichtspunkt aus zu betrachten bestrebt ist. Es gibt keinen einheitlichen Diabetes melitus! Aus diesem Grunde kann keine Therapie auf alle Fälle passen. Unser Bestreben muß darauf gerichtet sein, das, was unter dem Namen Diabetes melitus zusammengefaßt worden ist, in Gruppen mit gemeinsamer Ursache und entsprechendem Verlauf zu trennen. Leider verfügen wir immer noch nicht über genügend exakte Untersuchungen über den Zuckerhaushalt der Diabetiker, ja es fehlt sogar fast ganz an Feststellungen über das Verhalten des Blutzuckers. Zumeist ist nur das Reduktionsvermögen des enteiweißten Blutes bestimmt worden. Es wäre von größtem Interesse, zu erfahren, ob es wirklich in allen Fällen Glukose entspricht.[3]) Gründliche Forschungen auf diesem Gebiete würden sicherlich unsere Kenntnisse über das Wesen der verschiedenen Diabetesformen wesentlich fördern. Sie haben bereits zur Auffindung von Azetaldehyd im Blutplasma geführt.[4]) Vielleicht wird man auch auf Formen treffen, bei denen andere Organe, z. B. die Schilddrüse, die Nebennieren, die Hypophyse usw. primär beteiligt sind.

[1]) Vgl. hierzu u. a. *Leo Pollak:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **64**. 415 (1911). — *W. Weiland:* Arch. f. klin. Med. **102**. 169 (1911). — *John R. Murlin* und *Walter L. Niles:* The American J. of the medical Sciences **153**. 79 (1917).

[2]) Vgl. hierzu die Literatur S. 176.

[3]) Vgl. u. a. *W. Stepp:* Z. f. physiol. Chemie. **97**. 213 (1916).

[4]) Vgl. Literatur S. 135.

Es ist verständlich, daß die Erforschung des Wesens des Diabetes melitus unter dieser Vielheit der möglichen Ursachen leiden muß, und insbesondere auch deshalb, weil die verschiedenartigen Formen dieser Störungen klinisch noch gar nicht geschieden sind. Wir können Erfahrungen, die an einem Fall gewonnen sind, unter diesen Umständen gar nicht auf andere übertragen. Die erste Frage, die wir entschieden haben möchten, ist die: Kann der Diabetiker Traubenzucker abbauen oder nicht? Sie ist sehr verschieden beantwortet worden. Es spricht jedoch nach den neuesten Feststellungen beim experimentellen Pankreasdiabetes [1]) und beim Diabetes melitus des Menschen mehr dafür [2]), daß der Diabetiker Glukose abbauen kann, als dagegen. Immerhin muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es Fälle von Diabetes gibt, bei denen der Glukoseabau wenigstens quantitativ gestört ist. [3])

Die Frage, ob zugeführter Traubenzucker verwertet wird oder nicht, läßt sich auf verschiedenen Wegen prüfen. Einmal kann man die Menge des ausgeschiedenen Zuckers vor und nach der Zufuhr von Kohlehydrat bei gleichbleibender Grundnahrung verfolgen. Diese Art der Feststellung des Verhaltens von Glukose im Organismus des Diabetikers enthält viele Möglichkeiten von Fehlerquellen. Einmal kann zugeführter Zucker im Darm durch Bakterien abgebaut werden. Ferner wissen wir, daß die Zuckerausscheidung bei vielen Diabetikern ganz außerordentlich stark durch psychische Momente beeinflußbar ist. Eine Erregung kann sofort ein Ansteigen der Glukosurie zur Folge haben. Wir haben S. 158 schon erfahren, daß auch bei Tieren Schreck und Angst den Zuckergehalt des Blutes beeinflussen. Einwandfreier ist die Verfolgung des Gaswechsels unter Bestimmung des respiratorischen Quotienten. Unter diesem verstehen wir das Verhältnis der ausgeschiedenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff: $CO_2 : O_2$. [4]) Er ist beim Abbau von Kohlehydraten zu Kohlensäure und Wasser genau = 1. Die Glukose ist sauerstoffreich. Die sauerstoffärmeren Fettsäuren und Aminosäuren — Bausteine der Fette bzw. der Eiweißstoffe — brauchen zur Umwandlung in die Stoffwechselendprodukte eine größere Sauerstoffzufuhr. Es ist daher der respiratorische Quotient beim Abbau dieser Verbindungen kleiner als 1. Führt man einem Diabetiker Kohlehydrate zu und nähert sich der respiratorische Quotient 1 oder würde er gar gleich 1, dann dürfte man auf eine Verwendbarkeit der Glukose schließen. Bleibt er jedoch unverändert unter 1, dann würde das dafür sprechen, daß das Vermögen, Zucker zu verwerten, verloren gegangen ist. Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche ergaben, daß es Diabetesfälle gibt, bei denen unzweifelhaft Traubenzucker abgebaut werden kann. [5])

Es tauchen selbstverständlich auch hier wieder genau die gleichen Fragen auf, wie wir sie zur Erklärung der Ausfallserscheinungen beim experimentellen Pankreasdiabetes erörtert haben. Von welcher Stelle geht die Störung aus? Ist die Pankreasdrüse primär beteiligt, oder versagt sie, weil ein

[1]) Vgl. S. 173.
[2]) Vgl. u. a. *Elliot P. Joslin:* Arch. of internal. Med. **16**. 693 (1915).
[3]) Vgl. auch *R. T. Woodyatt:* J. of biolog. chem. **14**. 441 (1913).
[4]) Wir kommen auf diesen Quotienten noch eingehend zurück. Vgl. auch S. 120.
[5]) Vgl. u. a. *S. Bernstein* und *W. Falta:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **127**. 1 (1918). — Hier findet sich weitere Literatur.

anderes Organ ihr die für bestimmte Funktionen notwendigen Inkretstoffe nicht liefert? Haben wir auch beim Diabetes mellitus eine Störung der Glykogenbildung und -aufbewahrung in der Leber vor uns? Für diese Annahme sprechen manche Beobachtungen. Eine Zeitlang huldigte man der Vorstellung, daß beim Diabetiker das Oxydationsvermögen ganz allgemein gestört sei. Seitdem wir wissen, daß der Zuckerabbau zunächst ohne jede Sauerstoffzufuhr durch Spaltungsvorgänge erfolgt, kommt einer solchen Annahme zum vornherein wenig Bedeutung zu. Es haben aber auch direkte Versuche ergeben, daß der Diabetiker kein allgemein herabgesetztes Oxydationsvermögen aufweist.[1]) Allerdings läßt sich zeigen, daß in schweren Fällen von Diabetis mellitus die Atmung der roten Blutkörperchen und vielleicht auch von anderen Zellarten stark herabgesetzt ist.[2]) Sie läßt sich durch Zugabe von aus Hefe und Kleie gewonnenen Stoffen anfachen. Diese noch vereinzelte Beobachtung führt zu der Vermutung, daß es Fälle von Diabetes mellitus gibt, bei denen vielleicht infolge der zur Bekämpfung der Hyperglukoplasmie und anderer Erscheinungen eingeleiteten einseitigen Ernährung sich ein Zustand hinzugesellt, wie wir ihn experimentell bei Tieren hervorrufen können, wenn wir sie mit künstlich zusammengesetzten Nahrungsstoffgemischen oder einseitig mit bestimmten Nahrungsmitteln, wie geschliffenem Reis, ernähren. Auch hierbei leiden die Oxydationen in den Zellen. Wir kommen später auf dieses Gebiet noch eingehend zurück. Es sei an dieser Stelle nur auf diesen Zusammenhang hingewiesen und darauf aufmerksam gemacht, daß manche therapeutische Maßnahme beim Diabetes mellitus vielleicht hauptsächlich in dem Sinne wirkt, daß sie die einseitige Ernährung durchbricht und dem Organismus jene Stoffe zuführt, die zur Durchführung der Oxydationen in den Zellen notwendig sind. Wir haben schon auf S. 120 ff. darauf aufmerksam gemacht, wie verwickelt die einzelnen Fermentvorgänge in den Zellen verlaufen, und wie zahlreich die Stoffe sind, die zu ihrer Durchführung erforderlich sind. Es sei an die Fermentvorstufe, den Aktivator und das Koferment erinnert. Alle diese Produkte genügen für sich auch noch nicht. Es bedarf in feinster Weise eingestellter Bedingungen, damit der einzelne Fermentvorgang zustande kommt. Gewiß lohnt es sich, den Diabetes mellitus und vor allem alte und schwere Fälle auch vom Gesichtspunkt der Zufuhr aller zur Durchführung des Stoffwechsels erforderlichen Nahrungsstoffe und vor allem auch der noch unbekannten (vgl. Band II, Vorlesung XXII) zu erforschen.

Das Studium der schweren Fälle von Diabetes hat zu einer weiteren wichtigen Feststellung geführt, die im Einklang mit Beobachtungen beim experimentellen Pankreasdiabetes steht. Es konnte nämlich in einwandfreier Weise festgestellt werden, daß die Zuckerausscheidung auch dann anhält, wenn in der Nahrung keine Kohlehydrate zugeführt werden.[3]) Zunächst dachte man an die Zuckervorräte des Organismus, doch zeigten exakt durchgeführte Versuche bald, daß auch bei der Annahme

[1]) Vgl. z. B. *O. Baumgarten:* Archiv f. experim. Path. u. Parmak. **2**. 53 (1905). — *O. Schultzen:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 35 (1875). — *M. Nenki* und *Sieber:* Journ. f. prakt. Chemie. N. F. **26**. 35 (1882). — *H. Leo:* Zeitschr. f. klin. Med. **19**. (1890). — *W. Weintraud* und *E. Lares:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. 603. 629 (1894).

[2]) *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer: Pflügers* Archiv. **194**. 647 (1922). — *Emil Abderhalden:* Klinische Wochenschr. **1**. Nr. 22 (1922).

[3]) Vgl. u. a. *H. Lüthje:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **79**. 498 (1904). — *L. Mohr:* Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 337 (1904). — *A. Gigon* und *Massini:* Deutsches Archiv. f. klin. Med. **96**. 107 (1908).

solcher ein großer Teil des ausgeschiedenen Zuckers in seiner Herkunft unerklärt blieb. Man begann ferner die Menge des im Harn zur Ausscheidung gelangenden, gebundenen Stickstoffs (N) mit der des ausgeschiedenen Traubenzuckers (Dextrose = D) zu vergleichen und fand bald Beziehungen zwischen den beiden Größen N und D. Alle Beobachtungen zwangen schließlich zu der Annahme, daß Zucker sich aus Eiweiß bzw. aus Aminosäuren bildet, d. h. man kam zu dem gleichen Schlusse, den wir bei der Besprechung der Frage nach der Herkunft des Harnzuckers bei den der Pankreasdrüse beraubten Tieren gezogen haben.

Man hat berechnet, wieviel Zucker einem Gramm Eiweißstickstoff entspricht. *Gigon*[1]) und *Landergren*[2]) finden, daß auf 1 *g* N etwa 6 *g* Glukose kommen. Diese Berechnung ist nur für den Fall zutreffend, daß ein Abbau von Glukose ausgeschlossen ist. Wird jedoch ein Teil des Traubenzuckers vom Organismus verwertet, dann ist sie nicht anwendbar. Die Widersprüche, die auf diesem Forschungsgebiete hervorgetreten sind, sind ohne Zweifel auf ein Übersehen dieses Umstandes zurückzuführen. Kann nämlich der Diabetiker Kohlehydrate verwerten, dann bringt das Verhältnis von Stickstoff zu Glukose im Harn gar nicht zum Ausdruck, wieviel Zucker aus Aminosäuren hervorgegangen ist, weil der Feststellung eine wechselnde Menge von Glukose entgeht.

Auch hier drängt sich uns die Frage auf, ob die Tatsache, daß beim Diabetes im Harn Zucker erscheint, der von bestimmten Aminosäuren herstammt, eine Eigenart dieser Stoffwechselstörung darstellt, oder aber, ob infolge des wenigstens teilweisen Versagens des Glukoseabbaus ein ganz normaler, sonst verborgener Vorgang erkennbar wird. Aus den gleichen schon S. 172 angeführten Gründen sind wir der Ansicht, daß die Überführung von Aminosäuren in Glukose über stickstofffreie Verbindungen des Dreikohlenstoffsystems etwas ganz Normales darstellt. Denkbar ist es, daß der ganze Vorgang quantitativ verschoben ist und beim Diabetes mehr Zucker aus Nichtzuckern bereitet wird, als es im allgemeinen unter normalen Verhältnissen der Fall ist.[3]) Für die Umwandlung von Abbaustufen aus Aminosäuren in Glukose dürfte die folgende Überlegung einen Hinweis geben. Der tierische Organismus kann große Mengen von Kohlehydraten in Form von Glykogen und von Fett speichern. Ebenso kann er zugeführtes Fett, für das er gerade keine Verwendung hat, ablagern. Dagegen vermag er nicht Eiweiß oder Eiweißabkömmlinge in größeren Mengen aufzubewahren. Jede Zelle hat eine bestimmte Menge Umsatzeiweiß zur Verfügung. Darüber hinaus kann sie neben den eigentlichen Zelleiweißstoffen, die am Bau der Zelle Anteil haben, keine Proteine unterbringen. Auch Aminosäuren können nicht in wesentlichen Mengen gespeichert werden. Die Überführung dieser Verbindungen in stickstofffreie Produkte unter Abspaltung der den Stickstoff tragenden Aminogruppe und die Bildung von Glukose aus diesen Umwandlungsprodukten ermöglicht es dem Organismus, indirekt Eiweiß-

[1]) *A. Gigon:* Deutsches Arch. f. klin. Med. 97, 376 (1909).

[2]) *Landergren:* Nord. med. Arkiv. Abt. 2. Nr. 10 (1910).

[3]) Es ist damit nicht der erhöhte Aminosäureumsatz gemeint, der in den Fällen notwendig wird, in denen für die Bestreitung des Energiebedarfes nicht genügend andere Quellen zur Verfügung stehen, vielmehr ist daran gedacht worden, daß von den Zucker liefernden Aminosäuren ein höherer Prozentsatz als unter normalen Verhältnissen diesem Umbau unterworfen wird.

abkömmlinge im Körper zurückzuhalten. Über die gebildete Glukose kann natürlich auch die Fettbildung einsetzen. So wird verhindert, daß durch die Zufuhr von Eiweiß und seinen Abbaustufen der Zellstaat aus Mangel an Reservestätten für diese Produkte gezwungen wird, sie vollständig abzubauen oder unausgenutzt aus dem Körper zu entlassen. Von diesen Gesichtspunkten aus wird uns verständlich, daß die Bildung von Glukose aus Nichtzuckern ein den Körperzellen ganz vertrauter Vorgang ist und keineswegs einen für den Diabetiker und das pankreaslose Tier besonderen Vorgang darstellen kann. Als Quelle für Zucker sind auch die Fette angesprochen worden. Es ist noch unentschieden, ob das der Fall ist.[1])

Es liegen noch eine große Reihe von Beobachtungen aller Art an Diabetesfällen vor. Von größter Bedeutung ist der schon S. 135 erwähnte Befund, wonach im Blut und im Harn des Diabetikers Azetaldehyd und ferner allerdings nur in schweren Fällen und auch dann nur in Spuren Aldol $CH_3 . CH(OH) . CH_2 . C\overset{O}{\underset{H}{}}$ nachgewiesen werden konnte.[2]) Im Harne sind ab und zu neben Glukose auch andere Kohlehydrate aufgefunden worden, z. B. Maltose, Lävulose, Pentosen, doch ist der Beweis, daß jene Zuckerarten wirklich vorlagen, nicht immer ausreichend geführt. Mehr Sicherheit liegt in der Beobachtung, daß Diabetiker Lävulose verwerten können.[3]) Bestätigt sich der Befund ganz allgemein, wonach der Fruchtzucker vom Diabetiker besser verwertet wird als Glukose, dann ergeben sich neue Fragestellungen. Im allgemeinen wird angenommen, daß die Lävulose bereits im Darmkanal oder aber auf dem Wege der Resorption in Dextrose umgelagert wird. Zur Glykogensynthese kann nur Glukose als Ausgangsmaterial dienen. Der Umstand, daß nun die Fruktose beim Diabetiker eine Sonderstellung einnehmen soll, eröffnet neue Probleme. Sollte die Lävulose — wir führen sie uns vornehmlich in Form von Rohrzucker zu — auch unter normalen Verhältnissen einen Stoffwechsel für sich haben? Es ist dies wenig wahrscheinlich. Nun sind die Angaben über die Verwertung der Lävulose bei Diabetes durchaus nicht einheitlich. Bei einer eingehenden Verfolgung dieses scheinbar nicht so wichtigen und in Wirklichkeit doch sehr bedeutsamen Problems stößt man vielleicht auf eine Erklärung der noch unklaren Punkte. Es gelingt vielleicht zu zeigen, was für Typen von Diabetikern Lävulose verwerten können, und welche nicht. Einstweilen können wir die gemachten Beobachtungen nur mitteilen.

Wir bemerken auch hier wieder, daß beim Tieferschürfen in den uns durch die im Kohlehydratstoffwechsel gestörten Organismen offenbar gewordenen Fragestellungen sich immer wieder Punkte ergeben, die uns unbefriedigt lassen. Es hat sich in der Forschung immer als sehr lohnend herausgestellt, solchen Unstimmigkeiten nachzugehen. Sie beweisen immer, daß irgend eine Beobachtung oder auch mehrere unrichtig gedeutet worden sind. Oder aber es liegen Fehler in den Feststellungen vor.

[1]) Vgl. u. a. *J. K. Parnas* und *R. Wagner:* Biochem. Zeitschr. **127**. 55 (1922) — *A. Krogh* und *Joh. Lindhard:* The Biochem. J. **14**. 290 (1920).

[2]) Vgl. die Literatur S. 135.

[3]) *E. Külz:* Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes melitus. Marburg 1874. S. 130. — *Worm Müller:* Pflügers Archiv. **34**. 576 (1884); **36**. 172 (1885). — *Franz Hofmeister:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **25**. 240 (1889). — *John Haycraft:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. 137 (1894). — *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **31**. 158. (1898). — *W. Sandmeyer:* Zeitschr. f. Biol. **31**. 12 (31) (1894). — *Fritz Voit:* Zeitschr. f. Biol. **29**. 147 (1892). — *C. A. Socin:* Diss. Straßburg 1894.

Schließlich müssen wir noch kurz Vorstellungen über das Zustandekommen der Hyperglukoplasmie und der Glukosurie streifen, die zwar immer noch da und dort auftauchen, in Wirklichkeit aber überholt sind. So dachte man daran, daß normaler Weise im Blutplasma Glukose gespalten wird.[1]) Diese Glukolyse sollte beim Diabetes gehemmt sein. Nun ist erwiesen[2]), daß wohl die Blutzellen Fermente besitzen, die Traubenzucker abbauen können, nicht aber das Plasma. Eine Zuckerzerstörung im Blute kommt sicherlich für die ganzen Probleme, die wir erörtert haben nicht in Frage. Die Blutzellen haben ihren eigenen Kohlehydratstoffwechsel, der sich in ihnen selbst vollzieht.

Für die Erklärung der Glukosurie wurde hartnäckig die Hypothese verteidigt, daß im normalen Blute der Zucker nicht frei, sondern in Bindung zugegen sei, wenigstens sollte der größte Teil davon festgelegt sein.[3]) Diese Annahme wurde gemacht, um zu erklären, weshalb die Niere normaler Weise keinen Zucker ausscheidet. Beim Diabetes sollte gebundener Zucker frei werden, und es deshalb zu seiner Entfernung aus dem Blute durch die Nierenepithelien kommen. Wir wissen jedoch jetzt genau, daß es im Blute keine in Betracht kommenden Mengen gebundenen Zuckers gibt — nur Glukosamin ist als Baustein von bestimmten Eiweißkörpern festgelegt —, ferner haben die auf S. 164 beschriebenen Versuche klar und deutlich erwiesen, daß die Niere auch freien Zucker nicht durchläßt, sofern die richtigen Bedingungen getroffen sind. Wir waren genötigt, diese unrichtigen Vorstellungen zu streifen, weil sie immer und immer wieder auftauchen.

Schließlich sei noch die wichtige Frage gestreift, ob beim Diabetiker die Gewebe reicher an Zucker sind als beim normalen Individuum. Gibt es neben der Hyperglukoplasmie eine Überschwemmung der Zellen mit Traubenzucker? Lassen sich von ihr aus manche Störungen, die beim Diabetes auftreten, erklären? Es liegen in dieser Richtung noch fast keine eindeutigen Versuche vor. Es scheint jedoch, als wären beim Diabetes die Gewebe nicht zuckerreicher als unter normalen Verhältnissen.[4]) Es ist von größter Bedeutung, daß dieser Frage weiter nachgegangen wird.

[1]) *R. Lépine:* Le diabète sucré. Felix Alcan. Paris 1909.

[2]) *P. Rona* und *A. Döblin:* Biochem. Zeitschr. **32**. 489 (1911). — *P. Rona* und *F. Arnheim:* Ebenda. **48**. 35 (1913). — *J. J. Macleod:* Journ. of. biol. Chem. **15**. 497 (1913).

[3]) Vgl. die Literatur S. 143. 144.

[4]) Vgl. *Walter W. Palmer:* J. of biol. Chem. **30**. 79 (1917).

Vorlesung X.

Kohlehydrate.

IX.

Bildung der Azetonkörper. Phlorhizinglukosurie. Herkunft der Kohlehydrate im tierischen Organismus.

In schweren Fällen von Diabetes melitus nimmt der Harn häufig einen eigentümlichen, obstartigen Geruch an, der schon den alten Ärzten aufgefallen ist. Die Ursache dieser Erscheinung ist, wie bereits *C. Gerhardt*[1]) vermutete und später *Tollens*[2]) und *v. Jaksch*[3]) klar erkannten, die Azetessigsäure $(CH_3 . CO) . CH_2 . COOH$. Neben ihr findet man Azeton $CH_3 . CO . CH_3$ und, wie *Stadelmann*[4]) und *Minkowski*[5]) zeigten, in vielen Fällen β-Oxybuttersäure $CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH$. Alle drei Verbindungen stehen, wie ein Blick auf ihre Zusammensetzung lehrt, in direktem Zusammenhang. Die Azetessigsäure entsteht ohne Zweifel durch Oxydation aus der β-Oxybuttersäure:

$$\begin{array}{lcl} CH_3 & & CH_3 \\ | & & | \\ \beta\,CH . OH & + O = & CO \\ \| & & | \\ \alpha\,CH_2 & & CH_2 \\ | & & | \\ COOH & & COOH \\ \text{β-Oxybutter-} & & \text{Azetessig-} \\ \text{säure} & & \text{säure.} \end{array} \quad + H_2O.$$

[1]) *C. Gerhardt:* Wiener med. Presse. Nr. 28. 673 (1895).

[2]) *Tollens: Liebigs* Annalen. **209**. 30 (1881).

[3]) *R. v. Jaksch:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **15**. 1496 (1882). — Vgl. auch *W. Petters:* Prager Vierteljahrschr. **55**. 81 (1857); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 485 (1883). — Ferner *M. Ceresole:* Ebenda. **15**. 1326 (1882).

[4]) *E. Stadelmann:* Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **17**. 419 (1883). — Vgl. auch *E. Külz:* Zeitschr. f. Biol. **20**. 165 (1884).

[5]) *O. Minkowski:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 242 (1884) und Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **18**. 35 u. 147 (1884). — *E. Külz:* Ebenda. **18**. 291 (1884) und Zeitschr. f. Biol. **20**. 165 (1884) und Ebenda. **23**. 329 (1887). — *O. Minkowski:* Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **31**. 183 (1893). — *T. Araki:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. **18**. 1 (1894).

Dieser Vorgang ist umkehrbar, denn es kann sich umgekehrt durch Reduktion aus Azetessigsäure β-Oxybuttersäure bilden, ja es scheint, daß der letztere Vorgang sich leichter vollzieht als der erstere.[1])

Aus der Azetessigsäure kann man sich leicht durch Abspaltung von Kohlensäure Azeton entstanden denken:

$$\underset{\text{Azetessigsäure.}}{(CH_3 . CO) . CH_2 . COOH} = \underset{\text{Azeton.}}{CH_3 . CO . CH_3} + CO_2.$$

Daß in vielen Fällen die β-Oxybuttersäure im Harn fehlt, während die beiden anderen Verbindungen vorhanden sind, ist nicht auffallend, denn wir können uns wohl vorstellen, daß erstere einmal der Oxydation entgeht, das andere Mal nicht. Die β-Oxybuttersäure enthält, wie obige Formel zeigt, ein asymmetrisches (*) Kohlenstoffatom, d. h. sie ist optisch aktiv, und zwar kommt sie stets in der linksdrehenden Form zur Ausscheidung.

Es ist vielfach versucht worden, die Herkunft dieser Verbindungen festzustellen und vor allem ihre Bedeutung für den Diabetes selbst zu ergründen. Vor allem ist bemerkenswert, daß das Vorkommen von Azeton im Harn nicht für Diabetes spezifisch ist. Es ist Azetonurie richtiger ist die Bezeichnung Diazeturie, da meist nur Azetessigsäure vorhanden ist —, meist allerdings in beschränktem Maße, bei vielen fieberhaften Krankheiten beobachtet worden. Azeton und Azetessigsäure hat man auch bei langdauernder Inanition[2]) (Hunger, Kachexie) aufgefunden. In geringen Mengen wird Azeton besonders bei ausschließlicher Ernährung mit Eiweiß und Fett auch von Gesunden beständig ausgeschieden. Es verläßt übrigens nicht alles Azeton den Organismus durch die Nieren, ein Teil wird mit der Atemluft abgegeben. Man hat die ganze Gruppe der Verbindungen: Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure auch Azetonkörper genannt.

Es ist a priori nicht sehr wahrscheinlich, daß die Azetonkörper mit den Kohlehydraten in direktem Zusammenhang stehen und ihr Auftreten etwa anzeigt, daß ihr Abbau gestört ist. Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß in schweren Fällen von Diabetes mellitus der Abbau von Traubenzucker stark eingeschränkt ist. Trotzdem treffen wir unter Umständen auf geradezu gewaltige Mengen von Azetonkörpern. So ist z. B. bei einem Knaben die Ausscheidung von 342 *g* β-Oxybuttersäure innerhalb von 3 Tagen beobachtet worden.[3]) Würde der Traubenzucker die Azetonkörper liefern, so wäre die erwähnte Beobachtung unerklärbar. Ferner ist festgestellt worden, daß man eine bestehende Diazeturie durch Verabreichung von Kohlehydraten vermindern, ja sogar unterdrücken kann. Verbindungen, die eine bestehende Diazeturie einschränken können, sind „antiketogene"

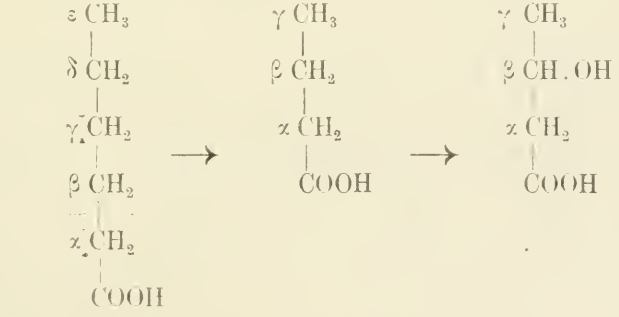
[1]) *O. Neubauer:* Verhandl. d. 27. Kongresses f. innere Medizin. 566 (1910). — *E. Friedmann* und *Maase:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 34 (1910); Biochem. Zeitschrift. **27**. 474 (1910). — *L. Blum:* Münchener med. Wochenschr. **57**. 1451 (1910). — *H. D. Dakin:* Journ. Americ. Med. Ass. **54**. 1441 (1910); Journ. of Biol. Chem. **8**. 97 (1910). — *A. J. Wakemann* und *H. D. Dakin:* Ebenda. **8**. 105 (1910).

[2]) *v. Jaksch:* Über Azetonurie und Diazeturie. Berlin 1895. — *Friedrich Müller:* Berliner klin. Wochenschr. 428 (1887). — *Th. Brugsch:* Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **1**. 426 (1905).

[3]) *Magnus-Levy:* Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **42**. 143 (1899) und **45**. 389 (1902). — Bei einem anderen Fall schied ein 16jähriger Diabetiker täglich ca. 100 *g* β-Oxybuttersäure + Azetessigsäure aus | *Ludwig Czapski:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **77**. 218 (1914)].

Körper genannt worden. Ferner hat die Erfahrung gelehrt, daß die völlige Weglassung der Kohlehydrate aus der Nahrung der Diabetiker oft direkt Diazeturie zur Folge hat, ja der Arzt ist oft genötigt, die an Kohlehydraten arme und an Eiweiß reiche Nahrung durch eine solche zu ersetzen, die Kohlehydrate in größeren Mengen enthält. Endlich wissen wir, daß jede Beschränkung der Kohlehydrate in der Nahrung zur vermehrten Ausscheidung von Azetessigsäure führen kann.[1]) Aus diesen Gründen hat man nach anderen Quellen für die Azetonkörper gesucht. In Betracht kommen die Fette und die Eiweißstoffe. Wir wollen das erhaltene Resultat gleich vorweg nehmen. Es ist festgestllt worden, daß Fettsäuren und ferner Aminosäuren Azetonkörper liefern können. Die Kenntnis der Konfiguration der l-β-Oxybuttersäure wäre für die Beurteilung ihrer Herkunft sicherlich von großer Wichtigkeit. Sie läßt sich in l-α-Aminopropionsäure überführen und ferner durch die Synthese mit d-Propylenglykol in Beziehung bringen.[2])

Was die Fettsäuren anbetrifft, so wissen wir seit den wichtigen Beobachtungen von *Knoop*[3]) und ferner von *Embden*[4]), daß der Abbau der normalen Fettsäuren in ganz charakteristischer Weise erfolgt. Es tritt nämlich in der Regel stets ein Verlust von zwei Kohlenstoffatomen in der Art ein, daß eine Spaltung zwischen dem α- und β-Kohlenstoffatom erfolgt. Wir bezeichnen das dem Karboxyl benachbarte Kohlenstoffatom als das in α-Stellung befindliche. Das darauf folgende hat die β-Stellung zum Karboxyl inne usw. Wir charakterisieren so jedes Kohlenstoffatom einer Kette durch Bezeichnung seiner Stellung zum Karboxyl. Durch einen Abbau der genannten Art gelangen wir, wenn wir von normalen Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen ausgehen, schließlich zur Buttersäure. Diese kann leicht durch Oxydation am β-Kohlenstoffatom in β-Oxybuttersäure übergehen und von ihr aus ist dann der Weg zur Bildung von Azetessigsäure und von Azeton offen.



Kapronsäure Buttersäure β-Oxybuttersäure.

[1]) Vgl. z. B. *G. Rosenfeld:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 40 (1885); Zentralbl. f. innere Medizin. 1233 (1895). — *Landergren:* Nord. med. Ark. 2. Nr. 10 (1910). — *Forssner:* Skand. Arch. f. Physiol. **22**. 349 (1909); **23**. 505 (1910).

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Egon Eichwald:* Bericht d. Deutschen Chem. Ges. **51**. 1312 (1918).

[3]) *F. Knoop: Hofmeisters* Beiträge. **6**. 150 (1905).

[4]) *G. Embden, H. Salamon* und *F. Schmidt: Hofmeisters* Beiträge. 8. 129 (1906) — *G. Embden* und *A. Marx:* Ebenda. **9**. 318 (1908).

Eine Fettsäure mit einer ungeraden Anzahl von Kohlenstoffatomen kann bei der gleichen Art des Abbaus natürlich niemals direkt Buttersäure liefern, weil auch die Abbauprodukte die ungerade Anzahl von Kohlenstoffatomen beibehalten. Die Annahme, daß die Buttersäure als Abbaustufe höherer Fettsäuren eine Quelle der β-Oxybuttersäure werden kann, hat durch mancherlei Beobachtungen eine große Sicherheit erlangt. Einmal konnte gezeigt werden, daß die Menge der Azetonkörper nach Eingabe von Buttersäure und von Kapronsäure ansteigt.[1]) Ferner wurde beobachtet, daß nur jene normalen Fettsäuren zur Vermehrung der Azetonkörper beitragen, die über eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen verfügen.[2])

Immer wieder wurden auch die Eiweißkörper bzw. ihre Bausteine als Quelle der Azetonkörper bezeichnet. Es entwickelte sich bald ein lebhaftes Für und Wider diese Anschauung. Vor allem wurde gegen die Annahme einer Beteiligung der Proteine an der Bildung der Azetonkörper vorgebracht, daß ihre Menge in keinem direkten Verhältnisse zu der im Harn ausgeschiedenen Stickstoffmenge stehe. Wir werden später erfahren, daß die Eiweißstoffe im Gegensatze zu den Kohlehydraten Stickstoff enthalten. Dieser erscheint im Harn in Form bestimmter Verbindungen gebunden. Lange Zeit war man der Ansicht, daß man den Ablauf des Eiweißstoffwechsels ausschließlich durch Bestimmung des im Harne erscheinenden Stickstoffs verfolgen könne. Jetzt wissen wir jedoch, daß nur ein Teil des Kohlenstoffs des Eiweißmoleküls gleichzeitig mit dem Stickstoff im Stoffwechsel sein Ende findet. Nach Abspaltung der den Stickstoff enthaltenden Gruppe bleiben Kohlenstoffketten im Organismus zurück, die noch alle möglichen Funktionen übernehmen können. Wir haben ja bereits den Übergang dieser Verbindungen in Zucker kennen gelernt.[3]) Da diese Kohlenstoffketten in engster Beziehung zu Fettsäuren stehen, ist die Möglichkeit gegeben, daß von ihnen aus auch eine Bildung von Azetonkörpern erfolgen kann.

Das ganze Problem der Entstehung von Azetonkörpern aus Eiweiß wurde erst in dem Augenblicke einer eindeutigen Beantwortung zugänglich, als man es auf die Bausteine der Proteine, nämlich auf die Aminosäuren übertrug. Wir werden später erfahren, wie Aminosäuren in den Körperzellen abgebaut werden. Hier mag, da wir die Struktur der Bausteine der Eiweißstoffe noch nicht kennen gelernt haben, der Hinweis genügen, daß vor allem *Embden*[4]) den Nachweis führen konnte, daß in der Leber aus ganz bestimmten Aminosäuren Azetessigsäure bzw. Azeton gebildet wird, während andere Bausteine des Eiweißmoleküls keine Azetonkörperbildner sind. So liefert z. B. die α-Amino-isobutylessigsäure Azeton, wenn man sie durch die überlebende Leber hindurch leitet, während die α-Amino-isovaleriansäure unter den gleichen Bedingungen kein Azeton gibt. Ferner geht α-Amino-valeriansäure in β-Oxybuttersäure[5]) über;

[1]) Vgl. z. B. *L. Schwarz:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **76**. 233 (1903). — *J. Bär* und *L. Blum:* Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **55**. 89 (1906); **59**. 321 (1908); **62**. 129 (1910).

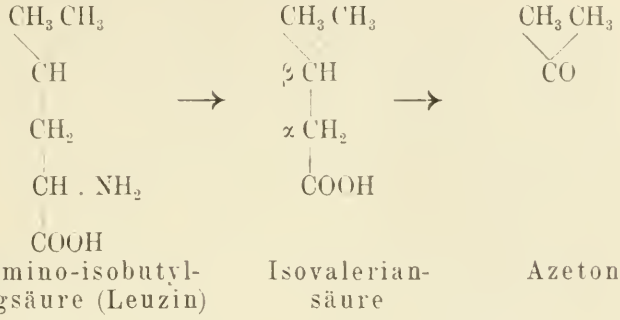
[2]) Vgl. weitere Literatur bei *A. Magnus-Levy:* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. **1**. 352 (1908).

[3]) Vgl. Vorlesung VIII und IX.

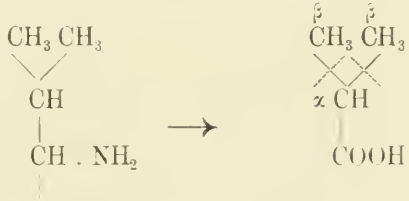
[4]) *G. Embden, H. Salomon* und *F. Schmidt: Hofmeisters* Beiträge. **8**. 129 (1906). — *G. Embden* und *F. Kalberlah:* Ebenda. **8**. 121 (1906). — *S. Kertess:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **106**. 258 (1919).

[5]) *G. Embden* und *A. Marx: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 318 (1908).

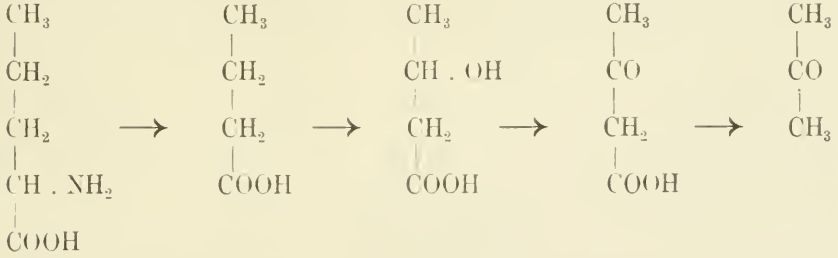
α-Amino-kapronsäure und α-Amino-buttersäure dagegen liefern diese Säure nicht. Die folgenden Formeln mögen veranschaulichen, weshalb sich die erwähnten Unterschiede finden:



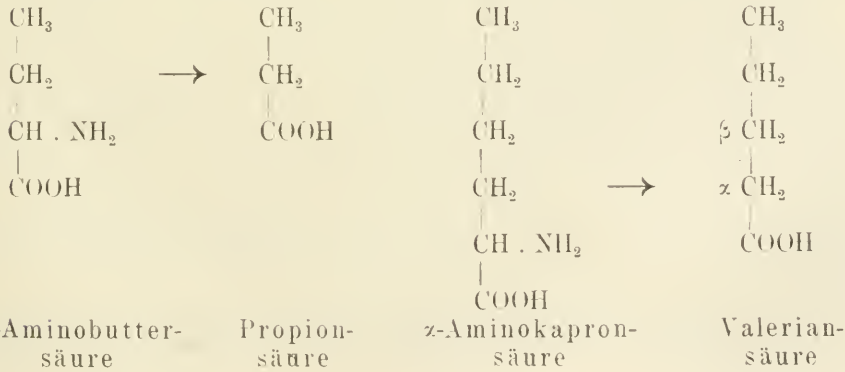
α-Amino-isobutyl-essigsäure (Leuzin) — Isovaleriansäure — Azeton



α-Amino-isovaleriansäure (Valin) — Isobuttersäure — Kein Azeton



α-Aminovalerian-säure — Butter-säure — β-Oxybutter-säure — Azetessig-säure — Azeton



α-Aminobutter-säure — Propion-säure — α-Aminokapron-säure — Valerian-säure

Diese Studien über die Herkunft der Azetonkörper haben einen außerordentlich interessanten und wichtigen Einblick in Stoffwechselvorgänge bestimmter Zellen ergeben. Überall stoßen wir auf den stufenweisen Abbau der einzelnen Verbindungen, und an allen Stellen treffen wir auf Abbaustufen, die Beziehungen zu den verschiedensten Gruppen von Stoffen vermitteln. Je weiter ein Produkt zerlegt wird, um so mehr verliert es seinen besonderen Charakter. Ist das komplizierte, zusammengesetzte Molekül in seine Bausteine zerlegt, dann geben diese noch Auskunft über die Art jener zusammengesetzten Verbindung, aus der sie hervorgegangen sind. Nichts verrät jedoch mehr den feineren Bau des Ausgangsmateriales. Werden nun auch noch die Bausteine stufenweise zerlegt, dann gelangen wir zu Abbaustufen, die schließlich vollständig indifferent sind, d. h. die aus den verschiedenartigsten Verbindungen entstanden sein können. Diese Abbaustufen bilden den Ausgangspunkt von Synthesen verschiedenster Art. Namentlich die Verbindungen des Dreikohlenstoffsystems bilden eine wichtige Durchgangsstufe im Ab- und Aufbau der verschiedenartigsten Produkte.

Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß die Bildung der Azetonkörper auch so erfolgen kann, daß ein weiter abgebautes Produkt durch Synthese z. B. in β-Oxybuttersäure und über diese in Azetessigsäure übergehen kann. *E. Friedmann*[1]) hat die wichtige Beobachtung gemacht, daß Azetaldehyd beim Durchleiten durch die Leber in Azetessigsäure verwandelt wird. *Friedmann* stellt sich diese Synthese, wie folgt, vor: Zwei Moleküle Azetaldehyd werden zu Aldol kondensiert:

$$\underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 . CHO} + \underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 . CHO} \longrightarrow \underset{\text{Aldol}}{CH_3 . CH(OH) . CH_2 . CHO.}$$

Aldol würde dann zu Azetessigsäure oxydiert:

$$\underset{\text{Aldol}}{CH_3 . CH(OH) . CH_2 . CHO} + O \longrightarrow \underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH} + O \longrightarrow$$

$$\underset{\text{Azetessigsäure.}}{CH_3 . CO . CH_2 . COOH} + H_2O.$$

Es sei im Zusammenhang mit diesen Feststellungen auch auf die S. 135 erwähnte Bildung von Azetessigsäure aus Essigsäure verwiesen.

Es liegen noch mancherlei Beobachtungen über die Bildung von Azetonkörpern aus verschiedenartigen Verbindungen vor.[2]) In manchen Fällen ist der Beweis, daß eine bestimmte Verbindung zur Entstehung von Azetonkörpern führt, nur indirekt erbracht worden. Derartig erhobene Befunde sind immer vieldeutig. Zusammenfassend können wir hervorheben, daß die Azetonkörper auf verschiedenen Wegen sich bilden können. Sie entstehen durch Abbau von aus Fetten stammenden Fettsäuren und ferner aus bestimmten Aminosäuren. Ferner ist festgestellt worden, daß auch eine synthetische Bildung der Azetonkörper möglich ist.

[1]) *E. Friedmann: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 202 (1908).

[2]) Vgl. hierzu auch *G. Katsch:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **127**. 210 (1918); **134**. 59 (1920).

Erwähnen wollen wir noch, daß mancherlei Beobachtungen vorliegen, die auf die Fette als die Hauptquelle der Azetonkörper hinweisen. So läßt sich feststellen, daß während des Hungers zu einer Zeit, in der der Organismus seine Ausgaben zum größten Teil auf Kosten seines Fettbestandes bestreitet, die Diazeturie ansteigt. Die Tatsache, daß Kohlehydratzufuhr die Ausscheidung der Azetonkörper einschränkt, findet ungezwungen darin seine Erklärung, daß die Kohlehydrate Fett sparen. Sie kommen an seiner Stelle zum Abbau. Aus dem gleichen Grunde kann man in manchen Fällen durch vermehrte Eiweißzufuhr die Bildung der Azetonkörper herabsetzen. Interessant ist in diesem Zusammenhange auch die in neuerer Zeit oft bestätigte Beobachtung von *Schwarz*[1]), wonach das Blut von an Diabetes Leidenden oft auch dann einen erhöhten Fettgehalt aufweist, wenn kein Fett aufgenommen wird. Offenbar findet ein vermehrter Fetttransport nach verschiedenen Zellen hin statt.

Wenn wir bei Störungen des Stoffwechsels auf bestimmte Verbindungen stoßen, dann fragen wir uns zunächst, ob sie infolge des veränderten Stoffwechsels auftreten, d. h. der Störung ihre Entstehung verdanken, oder aber, ob uns Produkte entgegentreten, die zu den normalen Stoffwechselprodukten gehören. Wir nehmen sie vielleicht wahr, weil sie zu langsam oder gar nicht weiter abgebaut werden. Es spricht manches dafür, daß die Azetonkörper Verbindungen darstellen, die auch normalerweise im Zellstoffwechsel gebildet werden, wenigstens gilt dies für die β-Oxybuttersäure. Vielleicht wird diese im Organismus des Diabetikers in einer sonst ungewohnten Richtung weiter zerlegt. Wahrscheinlich ist jedoch, daß auch die Azetessigsäure nebst dem Azeton zu den normalen Stoffwechselzwischenprodukten gehören. Normalerweise tritt Abbau zu Kohlensäure und Wasser ein. Die Störung beim Diabetes melitus besteht vielleicht darin, daß der Abbau des Azetons nicht zu Ende geführt wird, ja er bleibt oft zum Teil sogar bei den Vorstufen, der Azetessigsäure und der β-Oxybuttersäure, stehen. Manches spricht auch für eine weitere Störung der Art, daß der Abbau der β-Oxybuttersäure, der normalerweise vielleicht über verschiedene Stufen führt, in der Hauptsache in die eine Richtung, nämlich über Azetessigsäure und Azeton gedrängt ist. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß man wiederholt daran gedacht hat[2]), die β-Oxybuttersäure und die Azetessigsäure könnten irgendwie mit jenen Umwandlungsprodukten zusammenhängen, die beim Umbau von Aminosäuren in Glukose auftreten. Es ist jedoch nicht geglückt, einen eindeutigen Beweis für diese Ansicht zu erbringen.[3])

Durch *Embden* und *Friedmann* ist festgestellt worden, daß die Leberzellen die Bildung der Azetessigsäure aus mannigfaltigen Quellen und auf verschiedene Weisen durchzuführen vermögen. Wir kennen somit ein bestimmtes Organ, das die genannten Verbindungen hervorbringen kann. Unbekannt ist bis jetzt, ob nicht auch andere Gewebe die gleichen Um-

[1]) *Leo Schwarz:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **76**. 233 (1903). — Vgl. auch *Ivar Bang:* Biochem. Zeitschr. **94**. 359 (1919).

[2]) Vgl. *O. Minkowski:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **31**. 189 (1893); *Pflügers* Archiv. **111**. 13 (1906). — *v. Noorden:* Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. 2. Aufl. **2**. (1907).

[3]) Es ist auch vermutet worden, daß die β-Oxybuttersäure ein nicht normales Stoffwechselprodukt darstellt. Vgl. hierzu u. a. *E. Neubauer:* Verhandl. d. 27. Kongresses f. innere Medizin. 566 (1910). — *Gustav Embden* und *Louis Michaud: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 332 (1908).

wandlungen vollziehen können. Interessant ist die Feststellung von *Embden* und *Lattes*[1]), daß die Leber eines seiner Pankreasdrüse beraubten Hundes bedeutend mehr Azetessigsäure bildete, als das entsprechende Organ eines normalen Tieres. Nicht unerwähnt wollen wir bei dieser Gelegenheit lassen, daß man gegen die Verallgemeinerung der Ergebnisse von Durchblutungsversuchen an überlebenden Organen Einwände erheben kann. Wir wissen nicht, wie lange die einzelnen Zellen des betreffenden Organes in normalen Grenzen weiter tätig sind. Ferner sind ganz sicher die Versuchsbedingungen den natürlichen Verhältnissen nur ganz roh angepaßt. Wir leiten eine bestimmte Verbindung längere Zeit an den gleichen Zellen vorbei. Normalerweise würde sie vielleicht unverändert mit dem Blute fortgeführt. Wir zwingen vielleicht das Organ zu Eingriffen, die es sonst in dem Umfang nicht ausführt. Ferner wird unter normalen Verhältnissen das gebildete Produkt sofort in irgend einer Weise verwertet. Es bleibt nicht liegen. Endlich muß immer wieder darauf hingewiesen werden, daß unter normalen Verhältnissen mehrere Organe zusammenarbeiten. Fehlen die Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen, dann ist es wohl denkbar, daß eine bestimmte Art des Abbaus undurchführbar ist und nun ein anderer Weg eingeschlagen wird. Derartige Bedenken sind durchaus berechtigt. Soll ein Ergebnis eindeutig sein, dann darf es sich nie auf nur eine Versuchsanordnung stützen. Wenn die Beobachtungen am gesamten Organismus und diejenigen am einzelnen überlebenden Organe sich decken, dann wäre es gesucht, wollte man nicht die einfachste Erklärung der gemachten Beobachtung in den Vordergrund stellen. Nun stehen die Feststellungen *Embdens* und seiner Schüler in bestem Einklang mit Fütterungsversuchen. Es liegt somit in diesem Falle kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß auch im gesamten Organismus der Leber eine wichtige Rolle in der Bereitung der Azetonkörper zukommt.

Dem Vorkommen der Azetonkörper im Blute hat man lange Zeit eine wesentliche Bedeutung bei der Beurteilung des Verlaufes des Diabetes zugeschrieben. Man nahm an, daß die Anwesenheit der angeführten Säuren die Alkaleszenz des Blutes herabdrücke und so an und für sich schwere Störungen hervorrufen könne.[2]) Man führte deshalb den Namen Azidosis für den ganzen Zustand ein. Diese Bezeichnung ist unrichtig und irreführend. Man sollte sie verlassen, nachdem festgestellt worden ist, daß die Reaktion des Blutes infolge besonderer Einrichtungen selbst bei Anwesenheit großer Säuremengen nicht verändert wird. Wir wollen den Ausdruck Azetonoplasmie an Stelle der Bezeichnung Azidosis treten lassen. Er soll daran erinnern, daß Azetonkörper im Blute zugegen sind.

Die Azetonoplasmie ist in mehr als einer Beziehung von größtem Interesse. Zunächst ist es auffallend, daß die wahre Azidität des Blutplasmas, d. h. die Wasserstoffionenkonzentration selbst bei einem hohen Gehalt des Plasmas an Säuren nicht verändert zu sein braucht.[3]) Es rührt dies daher, daß in diesem Substanzen enthalten sind, die jeder Änderung der Wasserstoffionenkonzentration den größten Widerstand entgegensetzen. Vor allem sind es die Karbonate, Phosphate und manche Proteine, die in dieser Richtung wirksam sind. Wir werden später auf den Mechanismus der

[1]) *Gustav Embden* und *Leone Lattes: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 327 (1908).
[2]) Vgl. hierzu *Hermann Straub*: Deutsches Arch. f. klin. Med. **109**. 223 (1913).
[3]) *H. Benedict: Pflügers* Archiv. **115**. 106 (1906).

ganzen Regulation zurückkommen (vgl. Band II, Vorlesung IX), hier mag der Hinweis genügen, daß für die Neutralitätsregulation die schwachen Säuren Kohlensäure und Phosphorsäure und unter Umständen noch Eiweiß in Frage kommen.[1]) Vergleicht man den Kohlensäuregehalt von normalem und von „azidotischem" Blut, dann findet man, daß das letztere weniger von dieser Säure enthält, und zwar ist unter Umständen nur noch physikalisch gelöstes Gas zugegen.[2]) Die Beobachtung, daß zwischen dem Grad der Azetonoplasmie und dem Kohlensäuregehalt des Blutes bestimmte Beziehungen bestehen, hat zu einer Methode geführt, die gestattet, aus dem letzteren den ersteren zu bestimmen.[3]) Es treten die Kohlensäure und die Säuren β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure in Wettbewerb um das zur Verfügung stehende Alkali. Alle diese Säuren sind schwache Säuren. Für das Verteilungsgleichgewicht kommt das Massenwirkungsgesetz in Betracht.

Wir haben in dem Mechanismus der Festhaltung eines bestimmten Reaktionszustandes im Blute keinen Sonderfall vor uns. Wir treffen überall im Organismus auf solche Einrichtungen. Für den Arzt ist die Azetonoplasmie von allergrößter Bedeutung. Dadurch, daß das Blut weniger Kohlensäure aufnehmen kann, als ohne die genannten Säuren, muß der Organismus Schaden erleiden. Es ist die ganze sogenannte innere Atmung, d. h. der Gasaustausch zwischen Gewebe und Blut gestört. In der Tat beobachten wir bei einem hohen Gehalt des Blutes an β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure, daß schwere Erscheinungen auftreten. Man spricht von einem Koma diabeticum. Greift man nicht ein, so erfolgt der Tod. Voraus gehen zunehmende Dyspnoë, Somnolenz und Sinken der Körpertemperatur. Zur Bekämpfung des Komas führt man intravenös größere Mengen von Natriumbikarbonat zu.[4]) Meist beobachtet man dann fast sofortige Erleichterung. Sie ist nicht etwa darauf zurückzuführen, daß durch das zugeführte Alkali die Säuren des Blutes neutralisiert werden. Die Reaktion des Blutes war ja nicht sauer. Vielmehr erleichtert das Alkali den Kohlensäureabtransport. Natürlich handelt es sich nur um eine vorübergehende Hilfe, weil das Mehr an Alkali bald durch die Nieren entfernt ist. Eine verminderte Glukosurie nach der Alkalizufuhr darf man nicht ohne weiteres im Sinne einer Besserung des ganzen Zustandes deuten. Es ist durchaus möglich, daß im Sinne der S. 164 genannten Versuche die Niere für Zucker dichter wird.

Daß das Koma diabeticum in der erwähnten Art auf den hohen Gehalt des Blutes an Säuren — insbesondere tritt β-Oxybuttersäure in den Vordergrund — zurückzuführen ist, bezeugen die Ergebnisse jener Versuche, bei denen Tieren Säure zugeführt wurde. So zeigten Kaninchen,

---

[1]) Vgl. hierzu *L. J. Hendersohn:* Ergebnisse der Physiologie. **8.** 254 (1909). — Journ. of biol. Chem. **1.** 1044 (1920).

[2]) *W. Mc Kim Marriott:* Journ. of biol. Chem. **18.** 241 (1914).

[3]) Vgl. *Donald D. van Slyke (Glenn E. Cullen, Reginald Fitz, Edgar Stillman):* Journ. of biol. Chem. **30.** 289, 347, 369, 389, 401, 405 (1917). — *H. Straub* und *Klothilde Meier:* Biochem. Zeitschr. **89.** 156 (1918); Deutsches Archiv f. klin. Med. **129.** 54 (1919). — *Wilh. C. Stadie* und *Donald D. van Slyke:* Journ. of biol. Chem. **41.** 191 (1920). — *D. D. van Slyke* und *W. W. Palmer:* Ebenda. **41.** 567 (1920). — *G. E. Cullen:* Ebenda. **52.** 501, 517 (1922).

[4]) Vgl. hierzu auch *J. R. Murlin* und *L. F. Craver:* The J. of Biol. Chem. **28.** Nr. 1 (1916).

denen Salzsäure verabreicht wurde, schwere Dyspnoë.[1]) Der Kohlensäuregehalt des Blutes war stark herabgesetzt, die Ammoniakmenge des Harnes erhöht. Der ganze Zustand besserte sich nach subkutaner Zufuhr großer Mengen von Natriumkarbonat. Erwähnt sei noch, daß man das Auftreten großer Mengen von β-Oxybuttersäure im Blute beim Koma auf mangelhafte Oxydationsvorgänge im Körper zurückgeführt hat. In dieser Hinsicht ist es von Interesse, daß man im Koma oft im Harn Aminosäuren antrifft.[2]) Es sei ferner an die schon S. 185 mitgeteilte Beobachtung erinnert, wonach die roten Blutkörperchen und wahrscheinlich auch andere Zellarten bei schweren Fällen von Diabetes und insbesondere auch im Koma diabeticum eine stark herabgesetzte Atmung zeigen.

Die Bildung der Azetonkörper ist übrigens nicht auf den Diabetes mellitus allein beschränkt. Sie finden sich unter Umständen auch bei allen angeführten Arten von Glukosurie. Ein Zusammenhang mit dem gestörten Kohlehydratstoffwechsel ist auf alle Fälle vorhanden, nur braucht dieser nicht ein direkter zu sein. Man darf nicht außer acht lassen, daß in Wirklichkeit eine so tiefgreifende Stoffwechselstörung, wie sie durch die schweren und bleibenden Formen der Hyperglukoplasmie zum Ausdruck kommt, niemals für sich allein bestehen, d. h. auf eine bestimmte Klasse von Verbindungen beschränkt bleiben kann. Da, wie wir fortwährend betont haben, weder ein Kohlehydrat, noch ein Fett- oder Eiweißstoffwechsel für sich besteht, sondern vielmehr Wechselbeziehungen der mannigfaltigsten Art die erwähnten Stoffwechselarten auf das innigste miteinander verknüpfen, so läßt sich leicht ermessen, wie sehr der Gesamtstoffwechsel leiden muß, wenn eine Gruppe der wichtigsten Nähr- und Baumaterialien in Mitleidenschaft gezogen ist. Es ist deshalb wohl verständlich, daß über kurz oder lang die Stoffwechselstörung eine allgemeine wird und der Ab- und Aufbau der Eiweißkörper und Fette ebenfalls Not leidet. Von diesem Gesichtspunkte aus muß das schwere Krankheitsbild des Diabetes betrachtet werden, soll ein volles Verständnis des ganzen Umfanges der eingetretenen Störung erlangt werden. Nicht nur der Verlust an Spannkräften, der dem Körper durch die beständige Ausfuhr der großen Zuckermengen erwächst und der ja zum Teil außerdem durch andere Nahrungsstoffe gedeckt werden kann, beherrscht die ganze Krankheit und stempelt sie zu einer so schweren, sondern der Zusammenbruch des ganzen Zellstoffwechsels. Die abnorme Zusammensetzung des Blutes und der Gewebsflüssigkeit führt zu manchen sekundären Erscheinungen. Die Widerstandsfähigkeit der Gewebe und Zellen gegen Infektionen sinkt und so ruft eine Schädigung bald andere hervor. Ihre Summe verleiht dem Krankheitsbild Diabetes zu dem gemeinsamen Grundbild von Fall zu Fall seine eigenartigen Züge.

Bei den bis jetzt besprochenen Formen von Glukosurie war eine Hyperglukoplasmie vorhanden. Nur bei der intravenösen Zufuhr von Kochsalzlösung ließ sich feststellen,[3]) daß neben der Überschwemmung des Blutes mit Glukose gleichzeitig als Ursache für die bestehende Glukosurie eine

[1]) *Friedrich Walter:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **7**. 148 (1877). — Vgl. auch *Julius Pohl:* Biochem. Zeitschr. **18**. 24 (1909).

[2]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 17 (1905). — Bei acht neuen Fällen von Koma diabeticum konnten l-Tyrosin, l-Leucin, d-Alanin und auffallend große Mengen von Glykokoll isoliert werden.

[3]) Vgl. S. 157.

erhöhte Durchlässigkeit der Nierenepithelien für Traubenzucker in Betracht kommt. Ferner haben wir S. 164 erfahren, daß man durch die Art der Zusammensetzung der Durchspülungsflüssigkeit die Niere für Glukose mehr oder weniger durchlässig machen kann. Es gelingt, sie auch für diese innerhalb gewisser Grenzen zu dichten.

Wir kennen nun eine Form von Glukosurie, bei der in der Regel eine Hyperglukoplasmie vermißt wird, ja sehr oft findet man sogar einen geringeren Gehalt des Blutes an Zucker. Wir wollen gleich vorweg nehmen, daß festgestellt worden ist, daß bei dieser Art von Glukosurie die Nieren beteiligt sind. Sie lassen Glukose aus dem Blute in den Harn übertreten. Diese Form von Zuckerausscheidung ist von *v. Mering*[1]) entdeckt worden. Er spritzte Hunden Phlorhizin ein und beobachtete, daß Traubenzucker im Harn auftrat. Man spricht von einer Phlorhizin-Glukosurie. Dem Phlorhizin sind wir schon begegnet.[2]) Es gehört zur Gruppe der Glukoside und ist seiner Konstitution nach aufgeklärt. Es läßt sich einerseits in Phloretin und Glukose spalten und andrerseits in Phlorin = Plorogluzinglukosid und Phloretinsäure = p-Oxyphenylpropionsäure. Von den Spaltprodukten des Phlorhizins ergeben Phloretin und Phlorin beim Hunde eine Glukosurie, während Phlorogluzin und ferner die Phloretinsäure unwirksam sind. Beim Kaninchen trat auf Einspritzung von Phloretin keine Glukosurie auf.[3])

Nach parenteraler Zufuhr von Phlorhizin erscheint im Harne Phlorhizinglukuronsäure. Es hat somit eine Paarung mit Glukuronsäure stattgefunden. Es ist von großem Interesse, daß dieser Paarling beim Kaninchen keine Glukosurie verursacht. Beim Hunde ist seine Wirkung nicht ganz aufgehoben, jedoch stark eingeschränkt. Ein Teil des zugeführten Phlorhizins wird in noch unbekannter Weise verändert.

Die Phlorhizin-Glukosurie hat aus mehreren Gründen großes Interesse erlangt. Einmal ist es mit ihrer Hilfe durch systematische Studien gelungen, zu entscheiden, ob bestimmte Verbindungen Beziehungen zu den Kohlehydraten besitzen oder nicht. Ferner hat man das Phlorhizin besonders in letzter Zeit oft dazu verwendet, um zu prüfen, ob die Nieren normal funktionieren, d. h. durch Phlorhizin veranlaßt werden, Traubenzucker an den Harn abzugeben oder aber in anderer Weise zu reagieren.[4])

Die Wirkung des Phlorhizins ist bei den verschiedensten Tieren — bei Amphibien, Reptilien, Vögeln, Säugetieren und beim Menschen — studiert worden.[5]) Der Erfolg war qualitativ immer derselbe. Es erscheint nach Zufuhr einer bestimmten Dosis des Glukosides Traubenzucker im Harn, und zwar scheint so lange Glukosurie zu bestehen, als sich Phlorhizin im Blute befindet. Wichtig ist die Beobachtung, daß Phlorhizin Glukose in Form von Glukuronsäure bindet und auf diesem Wege dem Organismus ebenfalls Traubenzucker entzieht. Zunächst versuchte man die Glu-

[1]) *v. Mering:* Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1886 und 1887. Zeitschr. f. klin. Med. **14**. 405 (1888) und **16**. 431 (1889).

[2]) Vgl. S. 68.

[3]) Vgl. S. 68—69. Vgl. hierzu *Jos. Schüller:* Zeitschr. f. Biol. **56**. 274 (1911). — *M. Cremer:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 32 (1911). — *M. Cremer* und *R. W. Seuffert:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 2565 (1912).

[4]) Vgl. z. B. *Victor Blum:* Nierenphysiologie und funktionelle Nierendiagnostik. Franz Deutike. Leipzig und Wien 1913.

[5]) Vgl. die Literatur bei *Graham Lusk:* Ergebn. d. Physiol. **12**. 315 (1912).

kosurie nach Vergiftung mit Phlorhizin auf ähnliche Ursachen, wie sie den übrigen Formen der Zuckerausscheidung im Harn zugrunde liegen, zurückzuführen. So dachte man an eine Beeinflussung des Zuckerzentrums. Es zeigte sich jedoch, daß das Phlorhizin auch dann noch wirkte, als das untere Hals- oder das obere Brustmark durchschnitten worden war.[1]) Es wurde auch bald erkannt, daß die Leber kaum direkt beteiligt ist.[2]) Ferner wurde festgestellt, daß die Pankreasdrüse keine Veränderungen zeigt, und endlich die Zufuhr von Phlorhizin die nach vollständiger Entfernung der Pankreasdrüse bestehende Glukosurie noch zu steigern vermag.[3]) Auch das Hungertier beantwortet die Eingabe von Phlorhizin mit Zuckerausscheidung im Harn. Es sei gleich hier bemerkt, daß das genaue Studium der Herkunft des bei der Phlorhizinglukosurie ausgeschiedenen Zuckers ergeben hat, daß er sicher zum Teil von bestimmten Aminosäuren abstammt.

Einen großen Fortschritt in der Erkenntnis der Stellung der Glukosurie nach Zufuhr von Phlorhizin zu den übrigen Formen von Zuckerausscheidung erbrachte das eingehende Studium des Verhaltens des Blutzuckers. Seine Menge ist, wie schon erwähnt, nicht regelmäßig erhöht. Es besteht im Gegenteil zuweilen auch eine Hypoglukoplasmie.[4]) Nach eigenen Beobachtungen ist diese beim Frosche nach Phlorhizinzufuhr seltener anzutreffen als die Hyperglukoplasmie.

Da trotz erheblicher Glukosurie der Zuckergehalt des Blutes nicht oder nur wenig unter die Form herabgesetzt ist, so geht schon aus dieser Beobachtung hervor, daß dem Blute andauernd Glukose zugeführt werden muß, denn sonst müßte bei der fortgesetzten Zuckerausscheidung durch die Nieren nach kurzer Zeit das Blut zuckerfrei werden.

Der erste, der experimentelle Beweise für die Annahme erbrachte, daß der oder doch ein Angriffspunkt des Phlorhizins in der Niere zu suchen ist, war *Zuntz*.[5]) Er führte den folgenden wichtigen Versuch aus. Es wurden einem Hunde beide Ureteren freigelegt. Der aus ihnen hervorquellende Harn war frei von Zucker. Nun injizierte *Zuntz* in die Nierenarterie der einen Niere eine Lösung von Phlorhizin. Schon nach 1—2 Minuten lieferte der Ureter dieser Niere mehr Harn als das andere Organ. Er reduzierte alkalische Kupferoxydlösung. Der von der anderen Niere sezernierte Harn war noch frei von Zucker. Erst einige Minuten später lieferte auch diese zuckerhaltigen Harn. Dieser Versuch zeigt, daß das Phlorhizin ohne Zweifel das Nierenepithel direkt an Ort und Stelle beeinflußt.[6]) Es gelangte im erwähnten Versuche zuerst zu jener Niere, in deren Arterie es eingespritzt worden war. Erst später wurde es der zweiten Niere zugeführt, um nun auch dort seine Wirkung zu entfalten.

Man hat weiterhin den Versuch gemacht, die Wirkung des Phlorhizins auf bestimmte Nierenepithelien zu lokalisieren. Es konnten einmal die Epithelien der Glomeruli beeinflußt sein oder aber jene Zellen, die die

[1]) *Lépine:* C. r. de l'Acad. des sc. **121**. 450 (1896).

[2]) *J. E. Sweet* und *A. J. Ringer:* The Journ. of Biol. Chem. **14**. 135 (1913). — Vgl. auch *J. H. Austin* und *A. J. Ringer:* Ebenda. **14**. 139 (1913).

[3]) *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 85 (1893).

[4]) Vgl. z. B. *Peter Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **131**. 306 (1910).

[5]) *N. Zuntz:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 570 (1895).

[6]) Vgl. auch *A. Erlandsen:* Biochem. Zeitschr. **23**. 329 (1910); **24**. 1. (1910).

Harnkanälchen bekleiden. Beim Frosche ließ sich die gestellte Frage leicht entscheiden, weil bei diesem die Glomeruli von der Nierenarterie versorgt werden, während die Harnkanälchen von Gefäßen aus der Renoportalvene umflochten sind. Nach Unterbindung der Nierenarterie, also nach Ausschaltung der Glomeruli, trat auf Zufuhr von Phlorhizin noch Glukosurie auf.[1]) Dieser Umstand beweist, daß das genannte Glukosid offenbar auch die Epithelien der Harnkanälchen zur Zuckerausscheidung veranlaßt. Ferner wurde beobachtet, daß nach erfolgter Phlorhizinvergiftung die Markschicht der Niere mehr Zucker enthielt als die Rindenschicht.[2]) Endlich konnte in den Harnkanälchen mehr Zucker festgestellt werden als in den Glomeruluskapseln.[3])

Wir können uns somit folgendes Bild von der Wirkung des Phlorhizins machen. Es hat eine spezifische Wirkung auf die Zellen der Harnkanälchen. Diese werden zur Abscheidung von Traubenzucker angeregt.[4]) Wir müssen kurz erwähnen, daß manche Forscher annehmen, daß der Harn durch Osmose, Diffusion und Filtration aus dem Blute sich bildet. Da jedoch der Harn eine andere Zusammensetzung als das Blut hat, so war man gezwungen, die erwähnte Vorstellung der Harnabsonderung durch eine Hilfshypothese zu ergänzen. Es soll der durch die Glomeruli abgeschiedene Harn in seiner Zusammensetzung durch eine Rückresorption von Wasser und einzelnen Bestandteilen des Harns in den Harnkanälchen verändert werden. Man könnte sich von der Grundlage dieser Hypothese aus vorstellen, daß normalerweise die Glomeruli auch Zucker abscheiden. Dieser würde jedoch unter normalen Verhältnissen durch Rückresorption wieder zurückgewonnen. Das Phlorhizin würde den Zellen der Harnkanälchen die Fähigkeit nehmen, den Traubenzucker wieder aufzunehmen. Nach einer zweiten, mit den vorliegenden Tatsachen viel eher vereinbaren Theorie stellt die Harnbildung einen richtigen Sekretionsvorgang dar. Jede einelne Nierenzelle erfüllt bei der Harnbildung eine bestimmte Aufgabe. Das Phlorhizin würde in diesem Falle die Zellen der Harnkanälchen so beeinflussen, daß sie entgegen ihren sonstigen Leistungen die Sekretion von Glukose übernehmen. Man könnte auch an Folgendes denken. Die erwähnten Epithelien sind normalerweise auf einen bestimmten Gehalt des Blutes an Traubenzucker eingestellt. Bei Hyperglukoplasmie scheiden sie das Mehr an Glukose aus. Das Phlorhizin könnte nunmehr die Epithelien der Harnkanälchen so beeinflussen, daß sie auf einen anderen Zuckergehalt, und zwar auf einen niedrigeren eingestellt sind, und es deshalb zur Glukosurie bei normalem und sogar bei unternormalem Gehalt des Blutes an Zucker kommt.[5]) Es ist naheliegend, an eine Beeinflussung des Ionengehaltes des Blutes im Sinne der S. 164 erwähnten Versuche zu denken. Eine Verschiebung im Gehalt des K- oder Ca-Ions würde an und für sich schon genügen, um die Permeabilität der Nierenzellen zu beeinflussen. Es kann aber ebenso gut auch ein spezifischer Einfluß auf diese Zellen durch das Phlorhizin selbst stattfinden.

---

[1]) *B. Mosberg:* Diss. Würzburg 1898.

[2]) *M. Nishi:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **62**. 329 (1910).

[3]) *A. Seelig:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **37**. 156 (1896).

[4]) Vgl. hierzu auch *Th. P. Nash:* The Journ. of biol. Chem. **51**. 171 (1922).

[5]) Vgl. hierzu auch die Ansichten von *E. Frank* und *S. Isaac:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **64**. 293 (1911). — *Erich Frank:* Ebenda. **72**. 387 (1913).

Für diese letztere Ansicht spricht der folgende Versuch.[1]) Es wurde eine Froschniere von der Aorta aus durchspült, und zwar mit einer Nährlösung, die das Glomerulusepithel für den zugeführten Zuckergehalt undurchlässig machte. Wurde der Durchspülungsflüssigkeit 0·0004% Phlorhizin zugefügt, so ließ dieses sofort Glukose durchtreten.

Nun kann jedoch die Beeinflussung bestimmter Nierenepithelien durch das Phlorhizin unmöglich den Einfluß dieses Glukosids auf den Kohlehydrat- und den Gesamtstoffwechsel restlos erklären. Es müssen noch andere Wirkungen vorhanden sein. Die Sekretion des Traubenzuckers könnte allerdings an und für sich bewirken, daß sekundär Störungen aller Art sich einstellen. Wir haben schon betont, daß offenbar die Leberzellen und vielleicht auch andere Zellarten die Aufgabe haben, den Zuckergehalt des Blutes zu überwachen. Sinkt der Zuckerspiegel, dann wird Glykogen abgebaut und dem Blute Glukose übergeben. Da die Niere unter dem Einfluß von Phlorhizin immer wieder den Gehalt des Blutes an Zucker vermindert, würden auf diese Weise allmählich alle Vorräte aufgebraucht und, ohne Verwertung gefunden zu haben, ausgeschieden. Auch der eben synthetisch gebildete Traubenzucker[2]) würde dem Blute zur Ausfüllung der bestehenden Lücken übergeben, und so könnte man im Harn Traubenzucker in Erscheinung treten sehen, der aus anderer Quelle als aus Kohlehydraten stammt. Viele Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß eine so einfache Erklärung der Phlorhizinglukosurie und ihrer Folgen nicht ausreicht, um alle Erscheinungen zu deuten. Das Phlorhizin hat offenbar mehrere Angriffspunkte. Wichtig ist in dieser Hinsicht die Beobachtung von *Underhill*[3]), wonach nach Ausschaltung der Nieren die Phlorhizinvergiftung stets zu einer Hyperglukoplasmie führt. Das Phlorhizin scheint auch den Eiweißstoffwechsel primär zu beeinflussen.[4]) Daß er sekundär in Mitleidenschaft gezogen wird, ergibt sich aus dem Umstande, daß der mit Phlorhizin vergiftete Organismus kostbares Material in Form von Traubenzucker verliert. Es muß zur Bestreitung des Energiestoffwechsels zu einem vermehrten Eiweißabbau kommen. Es scheint jedoch, daß über den augenblicklichen Bedarf hinaus noch Eiweiß zerlegt wird.

Durch fortgesetzte Zufuhr von Phlorhizin — dreimal $2\,g$ Phlorhizin täglich subkutan bei Hunden — kann man eine maximale Menge von Glukose zur Ausscheidung bringen. Sie steht zum Harnstickstoff in einem bestimmten Verhältnis, wie zuerst *Cremer* und *Ritter*[5]) und später vor allem *Graham Lusk*[6]) gezeigt haben. Der Quotient D:N[7]) beträgt beim Hund ohne Pankreas etwa 2·8, bei der Phlorhizinglukosurie kann er einen Wert von 3·65 erreichen.[8]) Er wird nur erhalten, wenn man das Glukosid ohne zu lange Unterbrechung Tag und Nacht zuführt. Interessanterweise erhält man bei der Phlorhizinglukosurie häufig schwere Formen von Azetono-

[1]) *R. Brinkman:* Ned. Tijdschr. Geneesk. 2. 982 (1908). — Vgl. auch *Quaterly:* Journ. of experim. Med. XII. 125 (1919).

[2]) Vgl. hierzu Vorlesung VI.

[3]) *Frank P. Underhill:* The Journ. of Biol. Chemistry. 13. 15 (1912).

[4]) *Reilley, Nolan* und *G. Lusk:* Americ. Journ. of Physiol. 1. 395 (1898). — *Junzi Yoshikawa:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 75. 475 (1911). — *C. G. L. Wolf* und *Emil Osterberg:* Americ. Journ. of Physiol. 28. 71 (1911).

[5]) *Max Cremer* und *Ritter:* Zeitschr. f. Biol. 29. 256 (1892).

[6]) *Graham Lusk:* Zeitschr. f. Biol. 36. 82 (1898).

[7]) Vgl. S. 186.

[8]) *Graham Lusk:* Americ. Journ. of Physiol. 22. 163 (1908).

plasmie mit allen ihren Folgen. Der Kohlehydratmangel scheint auch hier ihr Auftreten zu begünstigen.

Wir haben nunmehr mehrere Arten von Störungen des Kohlehydratstoffwechsels kennen gelernt, die alle zu dem eindeutigen Schlusse führten, daß der tierische Organismus Glukose aus anderen Quellen als aus Kohlehydraten bilden kann. Von den zwei zur Verfügung stehenden, der Menge nach in Betracht kommenden Nahrungsstoffen, den Fetten und Eiweißstoffen, ist nur für die letzteren eine direkte Beteiligung am Kohlehydratstoffwechsel erwiesen worden. Bestimmte Aminosäuren können direkt in Zucker umgewandelt werden. Diese Tatsache ist von grundlegender Bedeutung. Sie ist lange Zeit heiß umstritten worden. Zunächst ergab die Erfahrung bei schweren Fällen von Diabetes melitus, daß die zugeführten und im Organismus vorhandenen Kohlehydrate nicht ausreichen, um die große Menge der im Harn erscheinenden Glukose zu erklären.[1]) Dann folgten die wichtigen Beobachtungen am Hund ohne Pankreasdrüse.[2]) Auch hier findet man so große Mengen von Traubenzucker im Urin, daß keine andere Erklärung übrig bleibt, als daß Nichtzucker Kohlehydrate liefern können. Dazu kamen dann die Feststellungen bei der der Einspritzung von Phlorhizin folgenden Glukosurie.

Die bei den erwähnten Formen der Störung des Kohlehydratstoffwechsels gemachten Beobachtungen sind durch direkte Versuche erweitert worden. Man begnügte sich nicht mit der Feststellung, daß Aminosäuren Zucker liefern können. Man wollte wissen, welche von ihnen in Betracht kommen, und welche keine Zuckerbildner sind. Endlich versuchte man festzustellen, ob nicht auch andere Verbindungen im tierischen Organismus in Kohlehydrate überführbar sind.

Es stehen uns verschiedene Methoden zur Verfügung, um die Frage zu entscheiden, ob bestimmte Verbindungen Zuckerbildner sind oder nicht. Einmal kann man Tiere durch Hunger, Arbeit oder durch künstliche Maßnahmen, wie Strychninvergiftung, glykogenarm machen. Dann verfüttert man die zu prüfende Substanz und bestimmt darnach den Glykogengehalt des ganzen Organismus oder auch nur denjenigen der Leber. Man geht dabei von der Ansicht aus, daß die etwa gebildete Glukose sofort zu Glykogen aufgebaut wird. Diese Art der Prüfung der Beziehungen eines bestimmten Produktes zu den Kohlehydraten hat viel an Beweiskraft verloren, weil Beobachtungen vorliegen, wonach eine praktisch glykogenfreie Leber ohne Nahrungszufuhr wieder glykogenhaltig werden kann.[3]) Diese Feststellung deutet allein schon darauf hin, daß normalerweise Glykogen aus Produkten hervorgehen kann, die keine direkten Beziehungen zu den Kohlehydraten haben. Beim hungernden Tier findet ohne Zweifel, wie übrigens bei jedem unter normalen Verhältnissen lebenden Tiere auch, fortwährend eine Bildung von Glukose aus Aminosäuren statt.

Beweisender sind Versuche an überlebenden Organen. Der Durchspülungsflüssigkeit wird eine bestimmte Verbindung zugesetzt und verfolgt, ob sie zur Glykogenbildung führt. Diese Methode hat den großen

[1]) *Lüthje:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **79**. 498 (1904) und Zeitschr. f. klin. Med. **43**. 225 (1901). — *L. Mohr:* Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 337 (1904).

[2]) *E. Pflüger* und *P. Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **131**. 201 (1910).

[3]) Vgl. *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **119**. 117 (1907).

Vorteil, daß sie mehrfache Kontrollen zuläßt. Einmal kann man vor dem Versuche das betreffende Organ, z. B. die Leber, wiegen und dann in einem abgewogenen Teil davon das Glykogen feststellen. Nach der Durchspülung wird wieder eine Glykogenbestimmung vorgenommen. Die Durchspülungsflüssigkeit kann man endlich daraufhin prüfen, ob die zugesetzte Substanz verschwunden ist oder doch an Menge abgenommen hat. Der positive Befund einer Glykogenbildung beweist, daß die betreffende Substanz Zucker liefern kann, sofern nicht besondere Umstände zur Annahme einer indirekten Wirkung zwingen. Der negative Befund beweist hingegen in keinem Falle, daß die betreffende Verbindung keine Beziehung zu den Kohlehydraten hat. Es können andere Organe als die Leber die Umwandlung in Zucker vollziehen, oder es ist die Zusammenarbeit mehrerer Organe notwendig. Hier müssen Fütterungsversuche den Beweis zu einem eindeutigen gestalten.

Eine weitere Möglichkeit, die Beziehungen bestimmter Verbindungen zu den Kohlehydraten zu studieren, ergeben die erwähnten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels. Wir können z. B. einen Menschen mit Diabetes melitus oder einen pankreaslosen Hund in bestimmter Weise ernähren. Wir stellen den Quotienten D:N fest[1]) und fügen nun zu genau der gleichen Nahrung jene Verbindung hinzu, von der wir wissen wollen, ob sie Zucker liefern kann. Tritt eine entsprechende oder doch eine deutliche Erhöhung der Zuckerausscheidung ein, dann schließen wir, daß eine Zuckerbildung erfolgt ist. Genau gleich ist der Versuchsplan bei der Glukosurie nach Vergiftung mit Phlorhizin, nur muß man, um zu brauchbaren Resultaten zu gelangen, mit dem genannten Glukosid durch andauernde Zufuhr die maximale Zuckerausscheidung innehalten.

Gegen die Deutung dieser Versuche lassen sich Einwände erheben. Man kann z. B. an indirekte Wirkungen denken und annehmen, daß irgend eine andere Substanz gespart worden ist und so der Zuckerbildung zugänglich wurde. Eine solche Annahme hat etwas Gezwungenes an sich. Es ist nicht recht einzusehen, weshalb die eine Verbindung jene angenommene sparende Wirkung haben soll und eine andere vielleicht ganz ähnliche nicht. Dazu kommt, daß wir jeden Versuch dieser Art durch die Untersuchungen an der überlebenden Leber stützen können. Ein anderer Einwand erscheint bedeutungsvoller, nämlich die Beeinflussung der Niere durch bestimmte Verbindungen. Sie kann so verändert werden, daß sie mehr Zucker durchläßt als zuvor. Es kann aber auch umgekehrt das Ausscheidungsvermögen der Niere für Glukose verringert werden. Infolgedessen müssen wir unbedingt verlangen, daß jeder Versuch der genannten Art durch Zuckerbestimmungen im Blute ergänzt wird. Es besteht die Möglichkeit, daß trotz erhöhtem Zuckergehalt des Blutes die Niere weniger Zucker ausscheidet als vorher. So ist z. B. die Beantwortung der Frage, ob Brenztraubensäure in Glukose übergehen kann, vorläufig daran gescheitert, daß diese Verbindung die Niere so stark schädigt, daß sie für Traubenzucker „dicht“ wird.[2])

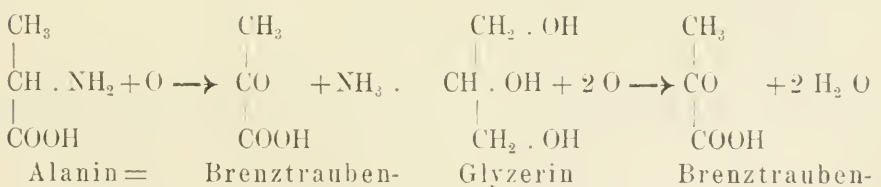
---

[1]) Vgl. S. 186.

[2]) *Paul Mayer:* Biochem. Zeitschr. **40**. 441 (1912); **49**. 486 (1913); **55**. 1 (1913). — Vgl. auch *A. J. Ringer, E. M. Frankel* und *L. Jonas:* The Journ. of Biol. Chem. **15**. 145 (1913). — *H. D. Dakin* und *N. W. Janney:* Ebenda. **15**. 177 (1913). — *Max Cremer:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 31 (1913).

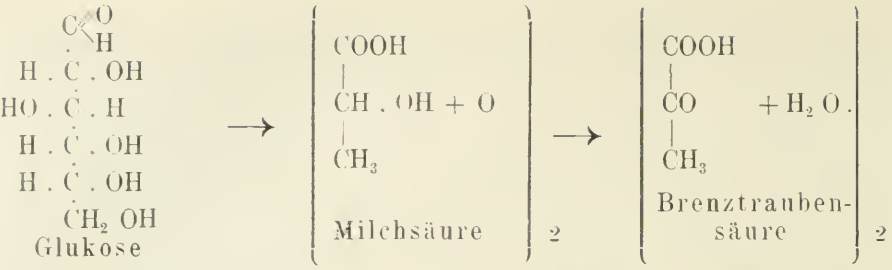
Es ist schließlich noch ein weiterer wichtiger Einwand gemacht worden. Aminosäuren, Fettsäuren und auch andere Verbindungen können auf die Glukosebildung in der Weise einwirken, daß sie den Glykogenabbau steigern! Ein solcher Einfluß wurde z. B. bei gesättigten Fettsäuren mit ungerader Kohlenstoffanzahl beobachtet, während er bei solchen mit gerader Anzahl vermißt wurde.[1]) Diese Beobachtungen zeigen, wie vorsichtig man in der Beurteilung einer Verbindung als Quelle für Zucker sein muß! Wir wollen uns im Folgenden im Wesentlichen an Feststellungen halten, die vor allem vom Gesichtspunkte der chemischen Verwandtschaft bzw. gleicher oder doch ähnlicher Abbaustufen auf Beziehungen zur Glukose hinweisen. Schließlich möchten wir noch bemerken, daß der Umstand, daß eine Verbindung in bestimmter Konzentration einen Anreiz zum Abbau von Glykogen zu Glukose gibt, natürlich nicht ausschließt, daß sie zugleich in ihren Abbaustufen Quelle für Glukose ist. Es wird alles darauf ankommen, ob bei ihrem Abbau Verbindungen entstehen, von denen aus Traubenzucker entstehen kann.

Wenn wir nunmehr zu der Besprechung der Frage übergehen, welche Substanzen im tierischen Organismus Kohlehydrate liefern können, so werden wir unmittelbar auf die gleichen Fragestellungen treffen, die wir bei der Frage nach der Art des Abbaues des Traubenzuckers erörtert haben.[2]) Wir kennen eine große Anzahl von Vorgängen im tierischen Organismus, die umkehrbar verlaufen. Es spricht sehr vieles dafür, daß auch im Zuckerauf- und -abbau Zwischenstufen auftreten, die je nach den Verhältnissen bald zum Glukosemolekül hinauf, bald zu einfacheren Abbaustufen hinunterführen. Wir haben schon wiederholt betont, daß in den Zellen des tierischen Organismus die Möglichkeit der Bildung von Verbindungen gegeben ist, von denen aus sich Brücken zu den verschiedensten Substanzen schlagen lassen. Eine solche Verbindung scheint die Brenztraubensäure zu sein.[3]) Sie unterhält Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren, vor allem zum Alanin. Ferner kann man sie sich aus Glukose entstanden denken. Endlich könnte sie auch Beziehungen zum Glyzerin, ja auch zu Fettsäuren haben. Einige dieser Beziehungen seien durch die folgenden Formeln veranschaulicht:

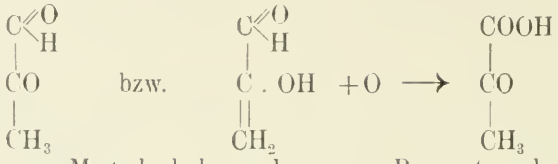


Alanin = α-Aminopropionsäure — Brenztraubensäure — Glyzerin — Brenztraubensäure.

[1]) Vgl. *Leo Pollak:* Biochem. Zeitschr. **127** 120 (1922).
[2]) Vgl. Vorlesung VI.
[3]) Vgl. hierzu *C. Neuberg* und *Joh. Kerb:* Biochem. Zeitschr. **53**. 406 (1913). — Ferner *H. D. Dakin* und *H. W. Dudley:* The Journ. of Biol. Chem. **14**. 555 (1913). — *A. J. Ringer:* Ebenda. **15**. 145 (1913).



Als Abbaustufe der Glukose kommt auch Methylglyoxal=Brenztraubensäurealdehyd in Betracht.[1]) Auch diese Verbindung kann in Brenztraubensäure übergehen:



Metyhylglyoxal Brenztraubensäure.

Wichtig ist die schon S. 133 erwähnte Beobachtung von *C. Neuberg*[1]) und *Dakin* und *Dudley*[2]), daß in vielen tierischen Geweben sich ein Ferment, Glyoxalase genannt, findet, das Methylglyoxal in Milchsäure überführt:

$$CH_3 . CO . C\overset{O}{\underset{H}{<}} + H_2O \longrightarrow CH_3 . CH(OH) . COOH.$$

Interessanter Weise fehlt die Glyoxalase der Pankreasdrüse, ja Auszüge aus diesem Organ hemmen sogar die Überführung von Methylglyoxal in Milchsäure durch das genannte Ferment. Wichtig ist die Beobachtung, daß der Gehalt des Blutes an Glyoxalase innerhalb der gleichen Tierart ein konstanter ist. Tiere mit einem niederen Gehalt an diesem Fermente zeigen gegen Zucker ein geringeres Assimilationsvermögen als solche mit einem höheren Glyoxalasegehalt.[3])

Die erwähnten Vorgänge könnten alle umkehrbar sein, und sich so die manigfaltigsten Beziehungen von einer Körperklasse zu anderen ergeben. Würden wir mit Sicherheit die Vorstufen der Kohlehydrate kennen, d. h. wissen, welche einfachsten Verbindungen noch Glukose liefern können, dann würde sich das Problem nach den Beziehungen bestimmter Verbindungen zu den Kohlehydraten auf die Fragestellung einengen lassen, ob jene Substanzen von den Zellen des tierischen Organismus in jene Ausgangsmaterialien für die Zuckerbildung übergeführt werden können. Allerdings ist noch die Möglichkeit vorhanden, daß verschiedene Wege zu dem gleichen Ziele führen. Wenn nicht alles täuscht, wird man jedoch in Bälde Verbindungen im Organismus ent-

[1]) Vgl. hierzu *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **49**. 502 (1913); **51**. 484 (1913.)

[2]) *H. D. Dakin* und *H. W. Dudley:* Journ. of Biol. Chem. **14** 155, 423 (1913); **15**. 463 (1913).

[3]) *H. W. Dudley:* Biochem. J. **9**. 253 (1915).

decken, die gewissermaßen als neutrale Produkte aufzufassen sind. Sie stehen am Kreuzungspunkte des Abbaus und Aufbaus ganz verschiedenartiger Verbindungen. Sie dürften in Verbindungen der Dreikohlenstoff- und vielleicht auch der Zweikohlenstoffreihe zu suchen sein.

Die verschiedenartigsten der oben erwähnten Versuchsanordnungen haben als Glykogenbildner die folgenden Substanzen ergeben.[1]) Der typische Baustein des Glykogens ist der Traubenzucker. Daß er direkt in das genannte Polysaccharid übergehen kann, ist durch Untersuchungen an der überlebenden Leber und an Muskeln eindeutig festgestellt worden. d-Fruktose und d-Galaktose, die beide, wie wir mehrfach betont haben, leicht in Glukose umgelagert werden, sind selbstverständlich Baumaterialien für das Glykogen. Ferner erwies sich als Ausgangsmaterial zur Glykogen- bzw. Glukosebildung geeignet der Glykolaldehyd.[2]) Ob auch Glyzerinaldehyd[3]) in Frage kommt, ist noch unentschieden, jedoch recht wahrscheinlich. Auch Glykol, Glyzerinsäure und d-Milchsäure liefern Glykogen. *Baer* und *Parnas*[4]) stellen sich vor, daß die letztere Verbindung über Glyzerinsäure und Glykolaldehyd zu Glukose führt:

$$\underset{\text{Milchsäure}}{3\,[CH_3 . CH(OH) . COOH]} + 3\,O \longrightarrow \underset{\text{Glyzerinsäure}}{3\,[CH_2(OH) . CH(OH) . COOH]}$$

$$+ 3\,O - 3\,CO_2 - 3\,H_2O$$

$$\longrightarrow \underset{\text{Glykolaldehyd}}{3\,[CH_2 . OH . COH]} \longrightarrow \underset{\text{Glukose.}}{C_6H_{12}O_6.}$$

Embden denkt dagegen an eine Umlagerung von Milchsäure in Glyzerinaldehyd. Zwei Moleküle dieser Verbindung würden sich dann zu Glukose verbinden:

$$\underset{\text{Milchsäure}}{2\,[CH_3 . CHOH . COOH]} \longrightarrow \underset{\text{Glyzerinaldehyd}}{2\,[CH_2(OH) . CH(OH) . COH]} \longrightarrow \underset{\text{Glukose.}}{C_6H_{12}O_6.}$$

Für das Glyzerin erbrachte zuerst *Cremer*[5]) den sicheren Beweis — er arbeitete mit Tieren, die mit Phlorhizin vergiftet waren —, daß es in Kohlehydrat übergehen kann. *Lüthje*[6]) hat den gleichen Befund bei Hunden ohne Pankreas erhoben. Ferner liefern Propylalkohol und Isobutylalkohol[7]) Glukose. Ferner sollen Propionsäure, Valerian-, Heptyl-, Isobutyl- und Isokapronsäure in Traubenzucker übergehen können. *Ringer*[8]), der diese Feststellungen gemacht hat, nimmt an, daß die Propionsäure im Mittelpunkt der Synthese steht und aus den genannten Fettsäuren zu-

[1]) Vgl. hierzu S. 139. Es ist dort angeführt, welche Substanzen beim Durchleiten durch die überlebende Leber Glykogen lieferten. Manche Verbindung, die hierbei ein negatives Resultat ergab, zeigte sich als zur Kohlehydratbildung befähigt, als sie dem gesamten Organismus zur Verfügung gestellt wurde.

[2]) *Baer* und *Parnas:* Biochem. Zeitschr. **41**. 386 (1912). — Vgl. auch *W. D. Sansum* und *R. T. Woodyatt:* Journ. of Biol. Chem. **24**. 327, 343 (1916).

[3]) *G. Embden, K. Baldes* und *E. Schmitz:* Biochem. Zeitschr. **45**. 127 (1912). *J. Parnas:* Zentralbl. f. Physiol. **26**. 671 (1912). — *J. Smedley:* Journ. of Physiol. **44**. 203 (1912).

[4]) *Baer* und *Parnas:* Biochem. Zeitschr. **41**. 386 (1912).

[5]) *Max Cremer:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 49. 944 (1902). Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München. 27. Mai 1902.

[6]) *H. Lüthje:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **79**. 498 (1904) und **80**. 101 (1905).

[7]) *A. J. Ringer, E. M. Frankel* und *L. Jonas:* Journ. of. Biol. Chem. **14**. 525 (1913).

[8]) *A. J. Ringer:* Journ. of Biol. Chem. **12**. 511 (1912); **14**. 43 (1913). — *A. J. Ringer, E. M. Frankel* und *L. Jonas:* Ebenda. **14**. 525 (1913).

nächst gebildet wird. Auch Äpfelsäure, Bernsteinsäure und Fumarsäure erwiesen sich als Zuckerbildner.[1]) Die letztere Verbindung wird wahrscheinlich unter CO_2-Abspaltung über Milchsäure in Glukose umgewandelt[2]):

$$COOH.CH=CH.COOH + H_2O - CO_2 \longrightarrow CH_3.CH.(OH).COOH.$$

Übergibt man der Leber Rohrzucker oder Milchzucker[3]), so vermag sie diese Disaccharide nicht zu verwerten, wenn sie nicht zuvor in ihre Bausteine zerlegt sind. Zahlreich sind die Versuche über das Verhalten von Eiweißstoffen zur Zuckerbildung. Die Untersuchungen sind erst in dem Augenblick eindeutig geworden, als man anfing, an Stellen von Proteinen ihre Bausteine, nämlich Aminosäuren, zu verwenden. Es zeigte sich bei Versuchen am gesamten Organismus, daß Glykokoll, Alanin, Cystin, Serin, Asparagin- und Glutaminsäure, Arginin und Ornithin Traubenzucker liefern[4]), während Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und auch Leuzin, Isoleuzin, Valin, Lysin, Histidin[5]) keine direkten Beziehungen zu den Kohlehydraten haben sollen. Versuche an der überlebender Leber hatten, wie S. 139 erwähnt, für alle Aminosäuren das gleiche negative Ergebnis.

Durch den Beweis, daß Glyzerin in Glukose übergehen kann, ist zwar eine Brücke von den Fetten zu den Kohlehydraten geschlagen, trotzdem wird immer noch bezweifelt, daß die Fette normalerweise Zucker liefern. Das Glyzerin ist ein Baustein der Fette. Es tritt jedoch seiner Menge nach gegenüber den übrigen Bestandteilen der Fette — den Fettsäuren — stark zurück. Bis jetzt verfügen wir über keine überzeugenden Versuche, die eine irgendwie erhebliche Zuckerbildung aus Fett beweisen würden.[6]) Auf der anderen Seite sind jedoch auch keine Beobachtungen bekannt geworden, die mit voller Schärfe Beziehungen zwischen den Fetten und den Kohlehydraten ausschließen würden. Die Frage, ob nicht doch in besonderen Fällen Fette als Quelle von Kohlehydraten in Betracht kommen, bleibt vorläufig noch eine offene. Der Umstand, daß Aminosäuren vollständig ausreichen, um den in Erscheinung tretenden Zucker, der von Nichtkohlehydraten stammt, seiner Herkunft nach aufzuklären, genügt

[1]) *Max Cremer:* Berl. klin. Wochenschr. Nr. 31 (1913). — Vgl. auch *Hans Schröder:* Beitr. z. Physiol. **2**. 23 (1922). — *W. Burger:* Ebenda **2**. 19 (1922).

[2]) Vgl. *Hans Müller:* Helvet. chim. acta. **5**. 163 (1922). — Vgl. auch *A. Jung* und *H. Müller:* Ebenda **5**. 239 (1922). — *E. Abderhalden:* Fermentforschung. **6**. (1922). — *H. D. Dakin:* Journ. of biol. chem. **52**. 183 (1922).

[3]) Vgl. u. a. *Ernst Weinland:* Zeitschr. f. Biol. **40**. 374 (1902).

[4]) Vgl. *Graham Lusk:* Amerc. Journ. of Physiol. **22**. 174 (1908) und Ergebnisse der Physiologie. l. c. (1912). — Vgl. ferner: *A. J. Ringer* und *Graham Lusk:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 106 (1910). — *Max Cremer:* Verhandl. d. physiol. Gesellsch. 29. November 1912. Med. Klinik. Nr. 50 (1912). — *A. J. Ringer, E. M. Frankel* und *L. Jonas:* Journ. of Biol. Chem. **14**. 525 und 539 (1913).

[5]) *H. D. Dakin:* Journ. of Biol. Chem. **14**. 321 (1913).

[6]) Vgl. zu diesem Probleme: *J. Seegen:* Die Zuckerbildung im Tierkörper, ihr Umfang und ihre Bedeutung. Berlin 1890. — *J. Weiss:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 542 (1898). — *N. Zuntz:* Verhandl. d. physiol. Gesellschaft. **14**. Oktober 1898. — *E. Abderhalden* und *Peter Rona:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 303 (1904) — *E. Weinland:* Zeitschr. f. Biol. **49**. 421 und 466 (1908). — *O. Krummacher* und *E. Weinland:* Zeitschr. f. Biol. **52**. 273 (1909). — *A. Gigon:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **97**. 376 (1909). — *Eduard Pflüger* und *Peter Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **131**. 201 (1910). — *Peter Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **137**. 269 (1910). — *Felix Lommel:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **63**. 1 (1910). — *H. Erhart F. Zieglwallner:* Zeitschr. f. Biol. **58**. 541 (1912).

noch nicht, um eine Beteiligung der Fette an der Zuckerbildung ganz und gar auszuschließen. Man darf zur Zeit nicht mehr aussagen, als daß auch ohne eine Umwandlung von Fetten in Kohlehydrate der Zuckerbedarf des Organismus gedeckt werden kann. Die Aminosäuren reichen dazu aus.

Die Beobachtungen über die Bildung von Kohlehydraten aus Verbindungen, die nicht zu dieser Gruppe von Stoffen gehören, zeigen uns, daß die tierische Zelle mannigfaltige Synthesen durchführen kann. Während man noch vor wenigen Jahren sich scheute, im tierischen Organismus umfassendere Synthesen anzunehmen, sind jetzt alle Schranken gefallen. Wir wissen, daß jede einzelne Körperzelle einer Reihe von Synthesen fähig ist. Es sei in diesem Zusammenhange nicht unerwähnt, daß die Frage erörtert worden ist, ob nicht vielleicht der zur Resorption gelangende Traubenzucker bereits in der Darmwand umgewandelt wird. *Pavy* dachte an eine Umbildung in Fett.[1]) Diese Ansicht wurde durch direkte Versuche als unrichtig erwiesen.[2]) Dagegen besteht die Möglichkeit, daß schon in den Zellen der Darmwand Aminosäuren zu Kohlehydraten in Beziehung treten, und vielleicht auch Glukose zum Teil wenigstens soweit zerlegt wird, bis Abbaustufen vorhanden sind, die zu allen möglichen anderen Verbindungen führen können. Eindeutige Beweise für solche Vermutungen sind jedoch bis jetzt nicht erbracht worden.

Der Beziehungen der Kohlehydrate zu den Fetten haben wir wiederholt gedacht. Es ist ein tiefgehender Umbau nötig, ehe Kohlehydrate in die Bausteine der Fette und insbesondere in Fettsäuren umgewandelt sind. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß nicht Glukose als solche zur Umwandlung kommt, sondern eine ihrer tieferen Abbaustufen. Dem Umbau geht ein Abbau zu einem indifferenten Baumaterial voraus, dann setzt die Synthese ein. Es ist möglich, daß, wie schon wiederholt erwähnt, Brenztraubensäure[3]) bzw. Azetaldehyd und die aus ihm hervorgehende Essigsäure bzw. Azetessigsäure das Ausgangsmaterial zur Bildung höhermolekularer Fettsäuren darstellt.[4]) Die Bildung von Fettsäuren aus Kohlehydraten ist bei Ascaris, dem Spulwurm, direkt beobachtet worden, als dieser ohne Sauerstoff gehalten wurde. Er bewegte sich lebhaft und bildete Valeriansäure und ferner Kapronsäure aus Kohlehydraten.[5]) Im übrigen ist der genauere Mechanismus der Überführung von Kohlehydraten in Fett im tierischen Organismus noch nicht aufgeklärt. Da auch Pflanzen diese Umwandlung zu vollziehen vermögen, und besonders in gewissen Samenarten einerseits Fettstoffe in Kohlehydrate und anderseits solche in erstere Verbindung übergehen, besteht die Hoffnung, daß durch eingehende Studien an diesem leicht zugänglichen Materiale die Zwischenstufen im Umbau der genannten Verbindungen bald aufgefunden werden.[6])

[1]) *F. W. Pavy*: Über den Kohlehydratstoffwechsel. (Übersetzt von *Kurt Mockel.*) Wilh. Engelmann. Leipzig 1907.

[2]) *G. v. Bergmann* und *K. Reicher:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 5. 760 (1909).

[3]) Vgl. *Ida Smedley* und *Eva Lubrzynska:* The Biochemical Journ. 7. 364 (1913). — *Carl Neuberg:* Handbuch der Biochemie. Ergänzungsband. 602 (1913).

[4]) Vgl. S. 137.

[5]) *G. v. Bunge:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8. 48 (1883—1884); 14. 318 (1890). — *E. Weinland:* Zeitschr. f. Biol. 42. 55 (1901); 43. 86 (1902).

[6]) Vgl. Die möglichen Wege der Überführung von Kohlehydraten in Fett in Vorlesung XIII.

Vorlesung XI.

Fettstoffe und ihre Bausteine: Fettsäuren und Glyzerin.

Wir sind den Fetten und ihren Bestandteilen schon wiederholt begegnet. Einmal wurde festgestellt, daß Kohlehydrate in Fette übergehen können[1]), und ferner der eine Baustein der Fette, das Glyzerin, Traubenzucker liefern kann. Endlich trafen wir auf die Fette, als die Herkunft der Azetonkörper besprochen wurde.[2]) Die Fette unterscheiden sich von den Kohlehydraten schon durch ihr ganz verschiedenes Aussehen und vor allem durch die eigenartigen Löslichkeitsverhältnisse. Sie sind mit wenigen Ausnahmen[3]) unlöslich in Wasser, dagegen lösen sie sich in einer Reihe organischer Lösungsmittel, wie Äther, Chloroform, Benzol, Azeton, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff. Manche Fette lösen sich auch ganz gut in Alkohol. Die Fette zeigen je nach ihrer Zusammensetzung einen ganz verschiedenen Schmelzpunkt. Manche sind bei Körpertemperatur flüssig, andere sind weich und wieder andere fest. Alle Fettarten sind in reinem Zustande farblos und ferner geruch- und geschmacklos. Schüttelt man ein flüssiges Fett energisch mit Wasser, dann erscheint dieses zunächst milchig getrübt. Es ist ganz undurchsichtig geworden. Bei genauerem Zusehen erkennt man, daß die Trübung durch ungezählte, kleinste Fetttröpfchen bedingt ist. Durch das Schütteln mit dem Wasser ist das Fett zerstäubt worden. Nach einiger Zeit hellt sich das Gemisch auf. Man beobachtet, daß größere Fetttropfen entstehen. Diese sammeln sich, da das spezifische Gewicht der Fette kleiner als 1 ist, an der Oberfläche des Wassers an. Schließlich schwimmt auf dem Wasser die ursprüngliche Fettschicht und das Wasser ist wieder ganz klar. Man nennt das erwähnte Zerstäuben des Fettes in Wasser Emulgieren des Fettes. Eine Emulsion, die nach einiger Zeit wieder verschwindet, wird als eine unbeständige bezeichnet. Eine beständige Emulsion wird erhalten, wenn man Öl z. B. mit Gummi zusammen schüttelt. Das Gummi bindet dabei das ganze Wasser. Es bildet sich eine Emulsion von Öl in dem stark hydratisierten Kolloid Gummi.[4])

[1]) S. 117.

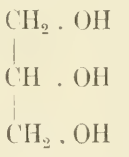
[2]) Siehe Vorlesung X.

[3]) Diese betreffen Verbindungen zwischen Glyzerin und Fettsäuren mit niederer Kohlenstoffatomzahl, die jedoch in der Natur keine Rolle spielen.

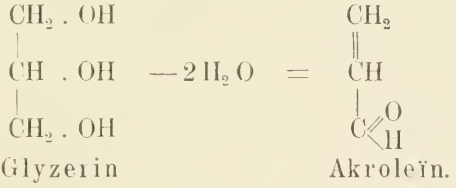
[4]) Vgl. *Martin H. Fischer* und *Marjan O. Hooker:* Kolloidz. 18. 129 (1916).

Durch die erwähnten physikalischen Eigenschaften sind die Fette scharf gegen die Kohlehydrate abgegrenzt, dagegen nicht gegen viele andere Verbindungen, die ganz ähnliche Löslichkeitsverhältnisse und auch sonst entsprechende Eigenschaften aufweisen. Charakteristisch für die Fette ist ihr Aufbau. Sie bestehen aus Kohlenstoff, Wasser- und Sauerstoff. Schon die Elementaranalyse, d. h. die Feststellung des Mengenverhältnisses dieser drei Elemente, zeigt einen sehr deutlichen Unterschied gegenüber den Kohlehydraten. Die Fette besitzen weniger Sauerstoff als diese. Wir haben auf diesen Umstand schon einmal hingewiesen, als festgestellt wurde[1]), daß der respiratorische Quotient bei der Zerlegung von Zucker zu Kohlensäure und Wasser gleich 1 ist, während er bei den Fetten deshalb kleiner als 1 ausfällt, weil bei ihrem Abbau zu den Stoffwechselendprodukten mehr Sauerstoff zur Verfügung gestellt werden muß, als dies bei den Kohlehydraten der Fall ist.

Die Fette gehören zu den zusammengesetzten Verbindungen. Sie lassen sich mit Alkalien, Säuren und auch mit Fermenten unter Wasseraufnahme spalten. Wir gelangen auf diese Weise zu den Bausteinen der Fette. Diese bestehen stets aus einem Alkohol und Fettsäuren. Der Alkohol der meisten Fettarten ist das Glyzerin. Dieses ist ein dreiwertiger Alkohol:



Seine Gegenwart läßt sich leicht erkennen, indem es bei Gegenwart energisch Wasser entziehender Mittel — z. B. beim Erhitzen mit saurem schwefelsaurem Kalium — in Akroleïn übergeht. Dieses liefert stechende, die Schleimhäute stark reizende Dämpfe:



Die Fettsäurekomponenten sind mannigfaltiger Natur. Sie haben, soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen, nur das miteinander gemein, daß sie einbasisch sind. Sehr verbreitet sind die gesättigten Fettsäuren der Reihe $C_n H_{2n} O_2$ oder $C_n H_{2n+1} . COOH$, deren einfachstes Glied bekanntlich die Ameisensäure, $H . COOH$, ist. Jedes folgende Glied unterscheidet sich von dem vorhergehenden durch einen Mehrgehalt einer CH_2-Gruppe:

[1]) Vgl. S. 120.

$H \cdot COOH$ Ameisensäure.
$CH_3 \cdot COOH$ Essigsäure.
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Propionsäure.
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Buttersäure.
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Valeriansäure.
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Kapronsäure.
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Heptylsäure.
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Octyl- = Caprylsäure usw.

Am verbreitetsten sind als Bausteine der Fette aus dieser Reihe von Fettsäuren die Palmitin- und die Stearinsäure: $CH_3 \cdot (CH_2)_{14} \cdot COOH$ und $CH_3 \cdot (CH_2)_{16} \cdot COOH$. Beide sind bei gewöhnlicher Temperatur fest. Sie kristallisieren in Blättchen und haben ganz ähnliche Löslichkeitsverhältnisse, wie die Fette. Sie selbst sind unlöslich in Wasser, dagegen lösen sich ihre Alkalisalze leicht in Wasser. Die salzartigen Verbindungen mit den Erdalkalien und Schwermetallen sind dagegen in Wasser schwer löslich bis unlöslich. Von weiteren Fettsäuren dieser Reihe, die insbesondere im Pflanzenreich sehr verbreitet sind, wären noch zu erwähnen die Kaprinsäure ($CH_3 \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH$), die Laurin- ($CH_3 \cdot (CH_2)_{10} \cdot COOH$), die Myristin- ($CH_3 (CH_2)_{12} \cdot COOH$), die Arachin- ($CH_3 (CH_2)_{18} \cdot COOH$) und die Karnaubasäure ($CH_3 (CH_2)_{22} \cdot COOH$).[1])

Sehr verbreitet sind als Bausteine der Fette auch ungesättigte Fettsäuren der Reihe $C_n H_{2n-2} O_2$ oder $C_n H_{2n-1} \cdot COOH$. Der Hauptvertreter dieser Gruppe von Säuren ist die Ölsäure, $C_{18} H_{34} O_2$. Sie hat die folgende Zusammensetzung:

$$CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH.$$

Ferner gehört hierher die im Pflanzenreich und insbesondere im Rüböl und im Öl des Senfsamens enthaltene Erukasäure:

$$CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_{11} \cdot COOH.$$

Wie diese Formeln zeigen, enthalten die ungesättigten Fettsäuren eine Doppelbindung. An diese können sich Halogene und auch Sauerstoff anlagern. Die Ölsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur flüssig. Namentlich in Fetten von Fischen, sogenannten Tranen, sind manche ungesättigte Fettsäuren dieser Reihe nachgewiesen worden, so im Dorschlebertran die Döglingsäure, $C_{19} H_{36} O_2$, die Gadoleinsäure, $C_{20} H_{38} O_2$, und die Jekorinsäure, $C_{19} H_{36} O_2$.

Eine weitere Klasse von ungesättigten Fettsäuren stellen diejenigen der Reihe $C_n H_{2n-4} O_2$ dar. In verschiedenen Pflanzenteilen ist z. B. die Linolsäure, $C_{18} H_{32} O_2$, als Baustein von Fetten aufgefunden worden. Besonders interessant sind von vielen Gesichtspunkten aus die sogenannten Oxyfettsäuren. Sie können gesättigt oder auch ungesättigt sein. Die Verbindungen dieser Reihe sind dadurch ausgezeichnet, daß sie eine oder

[1]) Vgl. über diese Verbindungen die Lehrbücher der organischen Chemie. Von Werken, die weitere Einzelheiten über die Fettchemie enthalten, seien besonders hervorgehoben: *F. Ulzer* und *J. Klimont:* Allgemeine und physiologische Chemie der Fette. J. Springer. Berlin (1906). 2. Aufl. 1912. — Biochemisches Handlexikon. 3. 1 (1911) [bearbeitet von *Carl Brahm*]; 1. 912 (1911) [bearbeitet von *Ernst Schmitz*]. J. Springer. Berlin 1911. — *A. Jolles:* Chemie der Fette. 2. Aufl. Karl J. Trübner. Straßburg 1912. — *Ivar Bang:* Chemie und Biochemie der Lipoide. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1911. — *W. Glikin:* Chemie der Fette, Lipoide und Wachsarten. Gebr. Borntträger. Leipzig 1913.

mehrere Oxygruppen besitzen. Wir kennen Mono- und Dioxyfettsäuren als Bestandteile bestimmter Fettarten. So hat *Juliard*[1]) im Rizinusöl eine Dioxystearinsäure aufgefunden:

$$CH_3 . (CH_2)_7 . CH(OH) . CH(OH) . (CH_2)_7 . COOH.$$

Ferner isolierten *Darmstädter* und *Lifschütz*[2]) aus dem Wollfett die Lanozerinsäure: $C_{27}H_{57}(OH)_2 . COOH$. Auch ungesättigte Oxyfettsäuren sind beobachtet worden. Eine solche, nämlich die Rizinolsäure, $C_{17}H_{32}(OH) . COOH$, kommt im Rizinusöl vor. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Möglichkeit besteht, daß auch aromatische Säuren am Aufbau von Fetten beteiligt sind.[3])

Die Darstellung der Fette in reinem Zustande bereitet große Schwierigkeiten, weil sie mit wenig Ausnahmen nicht kristallisieren. In der Natur kommen die Fette wohl nie als chemisches Individuum für sich vor. Sie sind vielmehr mit anderen Fettarten gemischt. Da nun die Fette alle recht ähnliche Eigenschaften besitzen, ist eine Trennung eines Fettgemisches in seine Anteile sehr schwierig. Auch die Bausteine der Fette lassen sich oft nur schwer trennen. Der Alkohol kann immer leicht isoliert werden, dagegen hält es schwer, die verschiedenen Fettsäuren rein zu gewinnen und bei ungesättigten Fettsäuren sekundäre Veränderungen zu vermeiden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir in der Kenntnis der einzelnen Bausteine der Fette erst in den Anfängen stehen. Je weiter die Methoden zur Isolierung der Fettsäuren ausgebildet werden, um so mannigfaltigeren Vertretern der Fettsäurereihe wird man begegnen.

In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß die Fettsäuren im Tier- und auch namentlich im Pflanzenreich als solche — d. h. ohne mit einem Alkohol gebunden zu sein — weit verbreitet sind. Meist begegnet man ihnen jedoch nur in geringen Mengen. In vielen Fällen dürften die in den Geweben auftretenden freien Fettsäuren Zwischenstationen im Ab- oder Aufbau von Fetten darstellen. Auch die Alkohole und insbesondere das Glyzerin kommen im Tier- und Pflanzenreich als solche vor.

Wir haben bemerkt, daß die typischen Fette fast durchweg Glyzerin als Baustein besitzen. Es gibt jedoch auch Verbindungen, die andere Alkohole aufweisen. Von solchen seien erwähnt: Cetylalkohol, $C_{16}H_{33}OH$, Oktadecylalkohol, $C_{18}H_{37}OH$, Karnaubylalkohol, $C_{24}H_{49}OH$, Myricylalkohol, $C_{30}H_{61}OH$ oder $C_{31}H_{63}OH$. Auch Alkohole der aromatischen Reihe binden sich mit Fettsäuren zu Fetten. Die wichtigste Gruppe dieser Reihe stellen die Sterine dar. Von diesen ist im Tierreich das Cholesterin der wichtigste Vertreter. Wir kommen auf diese zyklischen Alkohole noch zurück.

Mit der Feststellung, daß die Fette bei der Hydrolyse einen Alkohol und Fettsäuren liefern, haben wir die Vertreter dieser Körperklasse noch nicht genügend charakterisiert. Wir wollen wissen, wie die einzelnen Bau-

[1]) *Juliard:* Bull. de la soc. chim. 3. 13, 238 (1895).

[2]) *Darmstädter* und *Lifschütz:* Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. 29. 1474, 2893 (1896).

[3]) Von ganz besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß in den Galläpfeln eine zyklische Fettsäure, die Cyklogallipharsäure, vorkommt. Vgl. *Hermann Kunz-Krause:* Arch. f. Pharmazie. 242. 256 (1904). — *Hermann Kunz-Krause* und *Paul Schelle:* Ebenda. 242. 257 (1904). — *H. Kunz-Krause* und *Paul Manicke:* Ebenda. 248. 695 (1911).

steine miteinander vereinigt sind. Es ist das große Verdienst des Chemikers *Chevreul*[1]) (1811), die Konstitution der Fette in ihren Grundzügen aufgeklärt zu haben. Die Fette sind ganz allgemein esterartige Verbindungen eines Alkohols mit Fettsäuren. Ist der Alkohol mehrwertig, dann sind a priori mehrere Möglichkeiten gegeben. Einmal können alle Alkoholgruppen mit Fettsäuren verknüpft sein oder aber nur einzelne. Nach den bisherigen Erfahrungen scheinen immer alle verfügbaren Alkoholgruppen besetzt zu sein.

Wir wollen die Konstitution eines Fettes, am Beispiel eines sogenannten Glyzerides, d. h. eines Fettes, an dessen Aufbau Glyzerin beteiligt ist, erörtern. Die Zusammensetzung der Glyzeride ist vor allen Dingen durch die Arbeiten von *Berthelot*[2]) einwandfrei bewiesen worden. Er hat nämlich Fettsäureester des Glyzerins durch Synthese dargestellt (1854). Er erhitzte Fettsäuren mit der entsprechenden, berechneten Menge Glyzerin im zugeschmolzenen Rohr auf etwa 200° C.[3]) Später hat man übersichtlichere Methoden aufgefunden. Man läßt z. B. auf das α-Monochlorhydrin des Glyzerins das Natriumsalz einer Fettsäure einwirken und erhält dann einen Monofettsäureglyzerinester:

$$\begin{array}{lcl} \alpha\ CH_2 \cdot OH & & CH_2 \cdot OH \\ | & & | \\ \beta\ CH \ \ \cdot OH & & = CH \ \ \cdot OH \qquad + Na\,Cl. \\ | & & | \\ \alpha\ CH_2 \cdot Cl \ + \ Na\,OOC \cdot C_{17}H_{35} & & CH_2 \cdot O \cdot OC \cdot C_{17}H_{35} \end{array}$$

α-Monochlorhydrin. — Stearinsaures Natrium. — α-Monostearinsäureglyzerinester.

Zu gemischten Glyzeriden gelangt man[4]), indem man auf α-Monochlorhydrin ein Molekül des Chlorids einer Fettsäure einwirken läßt[5]), z. B. Myristinsäurechlorid. Es entsteht der Monomyristinsäureester.[6]) Nunmehr kann man noch Stearinsäurechlorid auf den Ester einwirken lassen. Die Stearinsäure besetzt die noch freie Alkoholgruppe (β-Stellung). Jetzt wird durch Einwirkung von Silbernitrit das Chlor durch die OH-Gruppe ersetzt und die

---

[1]) *Chevreul:* Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale. Paris (1823).

[2]) *Berthelot:* Zahlreiche Arbeiten in den Ann. chim. **5** und weitere. — Vgl. auch die Übersicht bei *J. Bellucci:* Gazz. Chim. ital. **42**. II. 283 (1912).

[3]) *Berthelot:* Ann. de chim. (3). **41**. 216 (1854).

[4]) *Guth:* Zeitschr. f. Biol. N. F. **26**. 78 (1903). — *Krafft:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 4339 (1903).

[5]) *Ad. Grün* und *B. Schreyer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 3420 (1912). — Vgl. auch *Albrecht v. Skopnik:* In.-Diss. Zürich 1909.

[6]) Wir geben diese Synthese wieder, weil sie einen guten Einblick in den Aufbau der Glyzeride geben, obwohl es namentlich nach den Arbeiten von *Emil Fischer, H. Bergmann* und *Bärwind:* Ber. d. D. Chem. Gesellsch. **53**. 1589 (1920). — *Max Bergmann, Erwin Brand* und *F. Dreyer:* Ebenda **54**. 936 (1920), nicht feststeht, ob die Fettsäuren bei der erwähnten Art des Aufbaus in α-Stellung eintritt. Vgl. über die Synthese von Glyzeriden mit sicher festgestellter Struktur die Arbeiten von *Emil Abderhalden* und *Egon Eichwald* (siehe S. 216, Zitat **3**) und die erwähnte Arbeit von *Bergmann, Brand* und *Dreyer*; ferner *C. Amberger* und *K. Bromig:* Biochem. Zeitschr. **130**. 252 (1922).

Verbindung α-Myristo-β-stearin ist fertig.[1]) Schließlich kann man noch ein drittes Molekül Fettsäurechlorid einwirken lassen und die letzte freie Alkoholgruppe besetzen. Die folgenden Formeln geben die Synthese des α-Myristo-β-stearins wieder:

$$\begin{array}{l} \alpha\,CH_2 . OH \\ \beta\,CH\ . OH \\ \alpha\,CH_2 . Cl \end{array} + ClOC . C_{13} H_{27} = \begin{array}{l} CH_2 . O . OC . C_{13} H_{27} \\ CH\ . OH \\ CH_2 . Cl \end{array} + HCl$$

α-Mono-chlor-hydrin. Myristinsäure-chlorid. α-Myristinsäureester des α-Monochlorhydrins.

$$\begin{array}{l} CH_2 . O . OC . C_{13} H_{27} \\ CH\ . OH \\ CH_2 . Cl \end{array} + ClOC . C_{17} H_{35} = \begin{array}{l} CH_2 . O . OC . C_{13} H_{27} \\ CH\ . O . OC . C_{17} H_{35} \\ CH_2 . Cl \end{array} + HCl$$

Stearinsäure-chlorid. α-Myristinsäure-β-stearinsäureester des α-Monochlorhydrins. Geht unter Einwirkung von Silbernitrit über in

$$\begin{array}{l} CH_2 . O . OC . C_{13} H_{27} \\ CH\ . O . OC . C_{17} H_{35} \\ CH_2 . OH \end{array}$$

α-Myristin-β-stearin.

Man kann ferner auf Dichlorhydrin und Trichlorhydrin Salze von Fettsäuren einwirken lassen und erhält dann di- und trisubstituierte Produkte:

$$\begin{array}{l} CH_2 . Cl \\ CH\ . OH \\ CH_2 . Cl \end{array} + Na\,OOC . R^2) = \begin{array}{l} CH_2 . O . OC . R \\ CH\ . OH \\ CH_2 . O . OC . R \end{array} + 2\,NaCl.$$

α, α-Dichlorhydrin.

[1]) Als Zwischenprodukt entsteht der Salpetrigsäureester:

$$\begin{array}{l} CH_2 . OOC . R \\ CH\ . OOC . R_1 \\ CH_2 . Cl \end{array} + Ag\,NO_2 = \begin{array}{l} CH_2 . OOC . R \\ CH_2 . OOC . R_1 \\ CH_2 . O . NO \end{array} + Ag\,Cl.$$

Dieser wird mit Wasser leicht verseift:

$$\begin{array}{l} CH_2 . OOC . R \\ CH_2 . OOC . R_1 \\ CH_2 . O . NO \end{array} + H_2O = \begin{array}{l} CH_2 . OOC . R \\ CH\ . OOC . R_1 \\ CH_2 . OH \end{array} + HNO_2.$$

[2]) R bedeutet den Rest der C- und H-Atome einer beliebigen Fettsäure.

Ganz entsprechend lassen sich α, β-Ester und α, α, β-Ester aus α, β-Dichlorhydrin:

$$\begin{array}{l} CH_2 . Cl \\ | \\ CH . Cl \\ | \\ CH_2 . OH \end{array}$$ und Trichlorhydrin: $$\begin{array}{l} CH_2 . Cl \\ | \\ CH . Cl \\ | \\ CH_2 . Cl \end{array}$$ gewinnen.

Wir haben diese Synthesen deshalb so ausführlich wiedergegeben, weil es keine bessere Methode gibt, um sich die Konstitution einer Verbindung einzuprägen, als die Vertiefung in ihren Auf- und Abbau. Von der eben gegebenen Grundlage aus können wir nunmehr mit Leichtigkeit die Struktur der verschiedenartigsten Fette verstehen. Früher war man der Ansicht, daß ein bestimmtes Fett nur eine bestimmte Fettsäureart enthalte. In der Tat gibt es derartige Fette. Es gibt Glyzeride, die drei Moleküle Stearinsäure an Glyzerin gebunden enthalten. Man hat solche Fette Tristearin genannt. Ferner können drei Moleküle Palmitinsäure vorkommen. Die Namen Tripalmitin, Triolein (drei Moleküle Ölsäure), ferner Triacetin, (drei Moleküle Essigsäure), Tributyrin, Trilaurin, Trimyristin usw. bedeuten immer, daß Verbindungen von Glyzerin mit drei Molekülen der entsprechenden Fettsäuren vorliegen.

Als Beispiel wollen wir die Konstitutionsformel des Tripalmitins wiedergeben:

$$\begin{array}{l} CH_2 . OH \\ | \\ CH . OH \\ | \\ CH_2 . OH \\ \text{Glyzerin.} \end{array} + \begin{array}{l} HOOC . C_{15} H_{31} \\ \\ HOOC . C_{15} H_{31} \\ \text{Drei Moleküle} \\ \text{Palmitinsäure.} \end{array} + \begin{array}{l} HOOC . C_{15} H_{31} \end{array} = \begin{array}{l} CH_2 . O . OC . C_{15} H_{31} \\ | \\ CH . O . OC . C_{15} H_{31} \\ | \\ CH_2 . O . OC . C_{15} H_{31} \\ \text{Tripalmitin.} \end{array} + 3\, H_2 O.$$

Ein Molekül Glyzerin tritt mit drei Molekülen Fettsäure zusammen. Die Veresterung erfolgt unter Wasseraustritt. Es liegt genau der gleiche Vorgang vor, wie wenn z. B. ein einwertiger Alkohol mit einer Säure sich esterartig bindet. So entsteht z. B. der Propionsäureäthylester[1]), wie folgt:

$$CH_3 . CH_2 . COOH + OH . C_2 H_5 = CH_3 . CH_2 . CO . O . C_2 H_5 + H_2 O.$$

Umgekehrt erhält man aus dem Ester wieder seine Anteile, wenn man ihn unter Wasseraufnahme spaltet. Tripalmitin zerfällt unter Aufnahme von drei Molekülen Wasser in ein Molekül Glyzerin und drei Moleküle Palmitinsäure. Man nennt die Hydrolyse von Fetten auch Verseifung. Meistens führt man sie durch Kochen mit Alkali herbei. Man erhält dann neben dem Alkohol nicht direkt die Fettsäuren, sondern deren Salze. Die Salze der Fettsäuren sind Seifen genannt worden. Man spricht von Alkaliseifen oder spezieller von Natrium-

[1]) Nach der allgemeinen Definition der Fette, wonach sie esterartige Verbindungen von Fettsäuren mit Alkoholen sind, ist auch diese Verbindung ein Fett, doch werden mit der Bezeichnung Fett meist gleichzeitig bestimmte Eigenschaften mit eingeschlossen. Eine auf die eigentlichen Fette begrenzte Definition dieser Körperklasse läßt sich kaum geben, es sei denn, man schließe die ein- und zweiwertigen, einfacher gebauten Alkohole ganz aus.

Kalium- oder Lithiumseife, ferner von einer Kalkseife, wenn ein Kalksalz vorliegt usw.

Wie wir schon angedeutet haben, kommen neben den eben besprochenen Fetten auch solche vor, bei denen die Alkoholgruppen des Glyzerins mit verschiedenen Fettsäuren verbunden sind. So gibt es Fette, die z. B. zwei verschiedene Fettsäuren enthalten. Die eine davon muß dann zweimal vertreten sein. So kennen wir ein Fett, das aus einem Molekül Glyzerin, einem solchen von Stearinsäure und zwei Molekülen Palmitinsäure besteht. Es ist aus Talg[1]) und auch synthetisch erhalten worden. Ein solches Fett bezeichnet man als Stearo-dipalmitin. Dieser Name gibt uns noch keine Auskunft über die Stellung der einzelnen Fettsäuren im Molekül des Glyzerins. Wie die folgenden Formeln zeigen, in denen die Stearinsäure mit S und die Palmitinsäure mit P bezeichnet ist, gibt es zwei isomere Verbindungen der gleichen Zusammensetzung:

$$\begin{array}{lcl} CH_2 \cdot O \cdot P & & CH_2 \cdot O \cdot P \\ | & & | \\ {}^*CH \cdot O \cdot P & \text{oder} & CH \cdot O \cdot S \\ | & & | \\ CH_2 \cdot O \cdot S & & CH_2 \cdot O \cdot P \\ \text{I.} & & \text{II.} \end{array}$$

Es genügt in diesen Fällen die Hydrolyse und die genaue Bestimmung der Art und Menge der Spaltprodukte nicht, um die Konstitution des Ausgangsmateriales festzustellen. Nur die Synthese der beiden stereoisomeren Formen und das Studium ihrer Eigenschaften kann eine Entscheidung herbeiführen. Form I muß übrigens optisch aktiv sein, denn sie enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (*).[2]) Optisch-aktive Fette sind synthetisch dargestellt worden.[3]) Sie drehen sehr schwach. Alle gemachten Beobachtungen lassen es wenig wahrscheinlich erscheinen, daß in der Natur optisch-aktive Glyzeride, die im Glyzerylrest asymmetrisch gebaut sind, eine Rolle spielen. Bei asymmetrischem Glyzerylrest ist außerdem zu erwarten, daß beide optisch-aktiven Formen ohne Bevorzugung der einen entstehen, und es so zur Bildung von inaktiven Razemkörpern kommt. Ein Fett kann bei symmetrisch gebautem Glyzerylrest optisch-aktiv sein, wenn es optisch-aktive Fettsäuren als Bausteine aufweist. Derart optisch-aktive Glyzeride dürften schon eher in der Organismenwelt anzutreffen sein.

Aus Hammel- und Rindertalg wurde α-Palmito-α, β-distearin gewonnen.[4]) *Bömer*[5]) entdeckte es auch im Schweinefett. Die aus Hammeltalg erhaltene Verbindung ist jedoch nicht identisch mit dem Palmito-distearin des Schweinefettes. Es muß die Stellung der Fettsäuremoleküle im Glyzerin eine verschiedene sein. Im Schweinefett kommt auch ein Stearo-dipalmitin vor. Im Menschenfett soll Dioleo-stearin enthalten sein. Auch ein Oleo-

[1]) *Willy Hansen:* Arch. f. Hyg. **42**. 1 (1902).

[2]) Vgl. hierzu S. 19 ff.

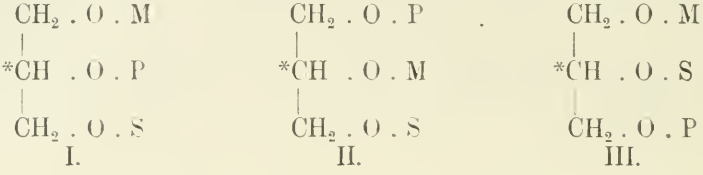
[3]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Eyon Eichwald:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **47**. 1856, 2880 (1914); **48**. 113. 1847 (1915).

[4]) Vgl. hierzu *Hans Kreis* und *August Hafner:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch **36**. 1123, 2766 (1903). — Vgl. auch *J. Klimont* und *E. Meisels:* Monatsh. f. Chemie. **30**. 341 (1909).

[5]) *A. Bömer:* Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungsm. **25**. 331 (1913). — Vgl. auch *A. Bömer* und *H. Merten:* Ebenda. **43**. 101 (1922).

distearin ist bekannt. Im Gänsefett ist ferner ein α - Stearo - α, β - dipalmitin festgestellt.[1]) Es unterliegt keinem Zweifel, daß man noch auf manche derartige Fette treffen wird.

Besonders interessant sind Fette, an deren Aufbau drei verschiedene Fettsäuren beteiligt sind. So sind ein Palmito-oleo-stearin und ein Oleo-palmito-butyrin beschrieben worden. Es ist jedoch noch nicht eindeutig genug festgestellt, ob die betreffenden Verbindungen einheitlich waren. Bei drei verschiedenen Fettsäuren, die wir mit S, P und M bezeichnen wollen, sind die folgenden stereoisomeren Formen möglich:



Alle diese Verbindungen enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom.

Sowohl diese Glyzeride, wie diejenigen, an deren Aufbau zwei verschiedene Fettsäuren beteiligt sind, zeigen im Prinzip, wie schon aus dem angeführten Beispiel der Synthese eines gemischten Glyzerides hervorgeht, genau die gleiche Konstitution, wie diejenigen Fette, die nur eine Fettsäureart aufweisen. Sie lassen sich genau ebenso verseifen.[2])

Man könnte noch die Frage aufwerfen, ob in der Natur nicht auch Fette vorkommen, bei denen eine oder auch zwei Alkoholgruppen des Glyzerins unbesetzt sind. Man könnte solche Verbindungen zum Unterschied von den Triglyzeriden Mono- und Diglyzeride nennen. Es soll im Rüböl ein Dierucin[3]) enthalten sein, d. h. eine Verbindung von Glyzerin mit zwei Molekülen Erukasäure. Im übrigen sind derartige Fette in der Natur noch nicht mit Sicherheit beobachtet worden. A priori kann man sich ganz gut vorstellen, daß Fette der genannten Art sowohl bei der Synthese der Fette aus Glyzerin und Fettsäuren, als auch beim Abbau von Triglyzeriden als Zwischenstufen auftreten. Manche neuere Beobachtungen sprechen dafür, daß in der Tat solche Abbaustufen durchlaufen werden.[4]) Sie sind sowohl bei der Synthese von Fetten aus Fettsäuren und Glyzerin als auch, was besonders wichtig ist, beim Abbau und Aufbau durch Fermente beobachtet worden. Fermente, die Fette zerlegen können, nennen wir lipolytische. Sie sind im Pflanzen- und Tierreich sehr verbreitet. Interessanterweise kann die Lipase, wie das Ferment auch genannt worden ist, einerseits unter Wasseraufnahme abbauen und andrerseits je nach den Konzentrationsverhältnissen auch Fett aus den Bausteinen — Glyzerin und Fettsäuren — bilden.[5])

Die Fette, wie sie sich in der Natur finden, stellen, wie schon erwähnt, ein Gemisch verschiedener Fettarten dar. Jedem einzelnen

[1]) *C. Amberger* und *K. Bromig:* Biochem. Zeitschr. **130**. 252 (1922).

[2]) Viele derartige Fette sind synthetisch dargestellt worden. Vgl. z. B. *Ad. Grün* und *B. Schreyer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 3420 (1912). — *A. Bömer* und *R. Limpich:* Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungsm. **25**. 335 (1913).

[3]) *Reimer* und *Will:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 3322 (1886).

[4]) Vgl. z. B. *V. Fortini:* Chemiker-Zeitung. **36**. 1117 (1912). — *J. Meyer:* Ebenda. **37**. 541 (1913).

[5]) Vgl. *Loevenhart:* Americ. Journ. of Physiol. **6**. 331 (1902).

Fette ist der Charakter der es aufbauenden Fettsäuren aufgeprägt. Fette, die ganz aus Palmitin- oder Stearinsäure bestehen, haben einen relativ hohen Schmelzpunkt und sind bei gewöhnlicher Temperatur fest. Das Vorkommen von Ölsäure bedingt flüssige Fette. Man hat die flüssigen Fette auch Öle genannt — Olivenöl, Rizinusöl usw. Sind verschiedene Fettsäuren mit Glyzerin verbunden, dann sind bei den aus ihnen bestehenden Glyzeriden alle möglichen Variationen in den physikalischen Eigenschaften, je nach ihrer Art und Menge, zu erwarten. Schon der Umstand, daß am Aufbau der Fette sich verschiedene Fettsäuren beteiligen können, und im einzelnen Molekül wiederum nicht die gleichen Komponenten sich zu wiederholen brauchen und in diesem Falle stereoisomere Formen möglich sind, zeigt uns, daß die Fette durchaus nicht, wie man früher anzunehmen geneigt war, eine wenig abwechslungsreiche Gruppe von Verbindungen darstellen. Sie können im Gegenteil außerordentlich mannigfaltig in ihrem Aufbau sein. Rechnet man hinzu, daß die Fette offenbar nie in reinem Zustande vorkommen, sondern unter sich in der mannigfaltigsten Weise und in ganz verschiedenen Mengenverhältnissen gemischt sind, dann versteht man, daß jede Tierart ihr eigenes Fett haben kann und innerhalb jedes einzelnen Organismus wiederum bestimmte Zellarten über eigenes Fett verfügen können. Jenes Fett, daß am Aufbau der Zellen teilnimmt, dürfte wohl einen besonders eigenartigen Aufbau aufweisen oder doch durch die Art seiner Mischung ein spezifisches Gepräge besitzen. Es sei hier schon kurz gestreift, daß manche Fettgemische in ganz geringen Mengen Stoffe noch unbekannter Natur gelöst enthalten, die einen bedeutsamen Einfluß auf das Wachstum und manche andere Zellfunktionen haben.[1]) Wir kommen in Band II, in der Vorlesung XXIII auf diese Stoffe noch zurück. Ihre Kenntnis ist für die Abschätzung des Nährwertes von Fetten von großer Bedeutung. Es kann eine Fettart biologisch wertvoller erscheinen als eine andere, weil sie jene noch unbekannten „Wachstumsstoffe“ enthält und die andere nicht, obwohl vielleicht die Fette als solche, ohne jene Produkte gleichwertig sind.

Die Fette sind im Pflanzen- und Tierreich ganz außerordentlich verbreitet. Es dürfte wohl keine Zelle geben, die nicht Fett besitzt. Es kommt zum Teil frei in der Zelle eingelagert vor und stellt in dieser Form offenbar einen Reservestoff, etwa entsprechend dem Glykogen, dar. Daneben findet sich immer Fett, das man nicht ohne weiteres nachweisen kann, weil es allen Beobachtungen nach wohl an andere Zellbestandteile gebunden ist. Diese Tatsache ist von weittragender Bedeutung. Der Fettgehalt einer Zelle darf niemals nur nach dem direkt nachweisbaren Fette eingeschätzt werden. Es muß vielmehr neben dem direkt durch bestimmte Lösungsmittel abtrennbaren Fett auch jener Anteil festgestellt werden, der infolge seiner Bindung nicht in dieses übergeht. Um das gesamte Fett quantitativ bestimmen zu können, wird das zu untersuchende Gewebe nach erfolgter Trocknung mit Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff oder einem andern Lösungsmittel für Fette vollständig erschöpft. Dann spaltet man das vom „freien“ Fett befreite Gewebe mittelst Magensaft oder verdünnter Säure und zieht

[1]) Vgl. u. a. *F. G. Hopkins:* J. of Physiol. **44**. 425 (1912). — *Stepp:* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. **15**. 257 (1917). — *H. Aron:* Biochem. Zeitschr. **92**. 211, **103**. 172 (1920). — *S. Rosenbaum:* Ebenda. **109**. 271 (1920). — *H. Aron* und *R. Gralka:* Ebenda. **115**. 188 (1920).

dann nochmals mit Fette lösenden Flüssigkeiten aus. Man erhält so die Menge des gebundenen Fettes. Die Summe des freien und des gebundenen Fettes ergibt dann die Gesamtmenge an Fett oder, genauer ausgedrückt, jener Substanzen, die in dem angewandten Lösungsmittel löslich sind. Wir kennen nämlich zur Zeit kein solches, das nur Fette aufnimmt. Infolgedessen darf man auch nicht einfach den Rückstand, der nach dem Verdunsten des Lösungsmittels verbleibt, als Fett in Rechnung setzen. Er enthält vielmehr neben diesem Cholesterin, Cholesterinester und Phosphatide. Eine genaue Fettbestimmung erfordert große Kenntnisse. Man hat vorgeschlagen, nicht die Fette als solche, sondern nach ihrer Spaltung die gebildeten Fettsäuren zu bestimmen, doch ist auch diese Methode nicht ganz genau, weil die Phosphatide auch Fettsäuren liefern, ferner können Verbindungen zwischen solchen und Cholesterin vorhanden sein. Die Menge der Phosphatide kann man ziemlich genau bestimmen, indem man als Maßstab ihren Baustein Phosphorsäure nimmt. Diese Bemerkungen sollen nur andeuten, mit welchen Schwierigkeiten genaue Untersuchungen über den Fettgehalt von Geweben und Zellen verknüpft sind. Sie lassen es verständlich erscheinen, weshalb auf dem Gebiete des Fettstoffwechsels so viele einander widersprechende Ergebnisse vorhanden sind. In den wenigsten Fällen sind ausreichende Methoden zur Anwendung gekommen. Vielfach hat man sich sogar mit Farbreaktionen begnügt und nach ihrem Ausfall den Fettgehalt geschätzt. Es haben nämlich die Fette die Eigenschaft, mit manchen Farbstoffen charakteristische Färbungen anzunehmen. Selbstverständlich können derartige Methoden nie quantitative sein.

Außer jenen Körperzellen, die neben anderen Stoffen auch in relativ geringen Mengen freies Fett aufweisen, gibt es noch solche, welche in der Hauptsache aus solchem bestehen. Man hat sie kurzweg als Fettzellen bezeichnet. Sie haben offenbar in besonders ausgesprochenem Maße die Fähigkeit, Fett zu speichern. Meistens finden sich viele solcher Zellen vereinigt. Sie bilden das sogenannte Fettgewebe, das im tierischen Organismus insbesondere im Unterhautbindegewebe und im Mesenterium oft in großer Masse auftritt. Auch in der Pflanzenwelt kommen solche Gewebe vor. Oft werden die Pflanzensamen mit großen Mengen von Fett ausgerüstet. Der tierische Organismus verwendet das Fettgewebe, wie wir noch erfahren werden, auch zu mechanischen Zwecken, z. B. als Schutz gegen Druck. Ferner spielt es vor allem als schlechter Wärmeleiter im Wärmehaushalt eine wichtige Rolle.

Wenn man im allgemeinen vom Fette eines Tieres spricht, dann meint man jenes Fettgemisch, das die Fettdepots, das Fettgewebe, erfüllt. Man spricht von Menschenfett, von Hammeltalg, von Pferdefett usw. und charakterisiert es zunächst durch jene Temperatur, bei der es schmilzt, oder, wenn man es zum Schmelzen gebracht hat, wieder erstarrt. Jede Fettart[1]) hat unter normalen Verhältnissen einen ziemlich konstanten[2]) Schmelz- bzw. Erstarrungspunkt. Die meisten derartigen Fette sind bei Körpertemperatur halbfest. Es kommen jedoch auch richtige Öle im Tierreich vor, es sei z. B. an den Lebertran erinnert. Er besteht aus den Fettsub-

[1]) Nicht zu verwechseln mit dem chemischen Begriff eines bestimmten, einheitlichen Fettes! Jede „Fettart" stellt ein bestimmtes Gemisch von Fetten dar.

[2]) Vgl. hierzu *Ad. Grün* und *A. Custodis*: Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**, 3691 (1912).

stanzen der Leber von Fischen. Es seien die Schmelzpunkte[1]) einiger der wichtigsten Fettarten angeführt[2]):

	Schmelzpunkt
Menschenfett	17·5°
Gänsefett	26—34°
Butterfett	28—33°
Pferdefett	ca. 40°
Schweinefett	36—46°
Hühnerfett	33—40°
Hundefett	37—40°
Rindertalg	41—49°
Hammeltalg	44—51°

Die angeführten Werte sind nicht so zu verstehen, als ob jede Tierart nur über eine bestimmte Reservefettart verfügte. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß das Fett ein und desselben Tieres je nach der Körperstelle, der es entnommen worden ist, sich verschieden verhält. *Henriques* und *Hansen*[3]) haben durch systematische Versuche festgestellt, daß das dicht unter der Haut liegende Fett den tiefsten und das im Inneren des Körpers sich befindende den höchsten Schmelzpunkt hat. Das Fett des Fettgewebes schwankt in seiner Zusammensetzung auch erheblich je nach der Art der Ernährung. Ferner scheint das Klima von Einfluß zu sein.

Während die Kohlehydrate im allgemeinen sehr beständig sind, zeigen viele Fette schon beim Liegen an der Luft Veränderungen. Zunächst ist zu bemerken, daß die Fette als solche in den Geweben sehr oft von Fettsäuren begleitet sind. Diese weisen ohne Zweifel auf Umsetzungen hin. Über sie führt der Auf- und Abbau von Fett. Man hat für die reinen Fette auch den Namen Neutralfett eingeführt. Auch solche zeigen sehr oft sekundäre Veränderungen. Man spricht von einem Ranzigwerden des Fettes.[4]) Das Fett nimmt dabei sehr oft einen unangenehmen Geruch an. Auch sein Geschmack leidet stark. Das Ranzigwerden der Fette beruht auf komplizierten Umwandlungsvorgängen. Es sind noch nicht alle erkannt, nur soviel ist sicher, daß hydrolytische und oxydative Vorgänge zusammenwirken. Es scheint vor allem dem Lichte eine bedeutsame Rolle bei diesen Veränderungen des Fettes zuzukommen. Besonders leicht werden jene Fette umgewandelt, an deren Aufbau ungesättigte Fettsäuren beteiligt sind. Es entstehen Oxyfettsäuren und auch Aldehyde aller Art. Ranzige Fette bilden beim Schütteln mit Wasser eine recht beständige Emulsion.

---

[1]) Die Fette sind noch auf andere Weise charakterisiert worden. So hat man z. B. festgestellt, wieviel Jod ein bestimmtes Fett aufzunehmen vermag. Man nennt diesen Wert die Jodzahl. Alle diese indirekten Methoden, ja selbst die Schmelzpunktsbestimmung sind zurzeit nur Notbehelfe. Genaue Fettbestimmungsmethoden werden erst zur Verfügung stehen, wenn es gelungen ist, die Fette einzeln in chemisch reinem Zustande abzutrennen.

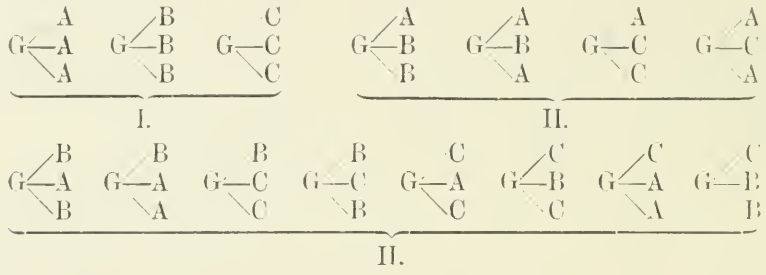
[2]) Vgl. die Tabellen bei *F. Ulzer* und *J. Klimont:* Allgemeine und physiologische Chemie der Fette. J. Springer. Berlin. 1906.

[3]) *Henriques* und *Hansen:* Chem.-Ztg. Repetit. 20 (1900).

[4]) Vgl. hierzu u. a. *Ritsert:* Untersuchungen über das Ranzigwerden der Fette. Ferd. Dümmler. Berlin 1890. — *Lafar:* Bakteriologische Studien über die Butter. R. Oldenbourg, München 1895. — *v. Klecki:* Untersuchungen über das Ranzigwerden der Butter. Th. Stauffer. Leipzig 1894.

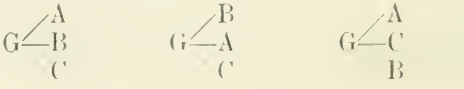
Überblicken wir das, was wir über die verschiedenartigen Fette kennen gelernt haben, dann ergibt sich folgendes. Die Fette stellen ganz allgemein esterartige Verbindungen zwischen Alkoholen und Fettsäuren dar. Je nach der Art der Alkoholkomponente lassen sich die folgenden Gruppen abgrenzen: 1. Die eigentlichen Fette. Sie sind Fettsäure-glyzerinester, und zwar bestehen die gewöhnlichen Fette aus Triglyzeriden. Diese lassen sich, je nachdem nur eine Art von Fettsäuren an ihrem Aufbau beteiligt sind oder verschiedene, in: *a)* gleichsäurige = homoazide Fette und *b)* verschiedensäurige = heteroazide Fette einteilen. Diese letzteren zerfallen wieder in zwei Untergruppen, je nachdem zwei oder aber drei verschiedene Fettsäuren am Bau des Fettes teilnehmen.

Es seien diese für das Verständnis der Mannigfaltigkeit des Aufbaues der Fette grundlegenden Tatsachen durch die folgende Darstellung noch einmal in einfachster Weise verständlich gemacht. G bedeutet den dreiwertigen Alkohol Glyzerin. A, B und C sind verschiedene Fettsäuren. Es sind nun folgende Möglichkeiten gegeben:



Würde man somit bei der Hydrolyse eines Fettes Glyzerin und die drei Fettsäuren A, B und C finden, so wäre damit, wie die 12 angeführten Formen beweisen, noch lange nicht die Konstitution des Fettes aufgeklärt. Schon dieses Beispiel zeigt deutlich, wie weit entfernt wir noch von einer allen Ansprüchen genügenden Technik der Untersuchung der Fette sind. Wir zerlegen sie z. B. in ihre Anteile und vergleichen die Mengen und Arten der gewonnenen Fettsäuren! Stützt man die Beobachtungen über die Art der Fette auf Bestimmungen des Schmelz- oder Erstarrungspunktes, dann muß man sich stets daran erinnern, daß es zahlreiche Verbindungen der heterogensten Art gibt, die fast identische physikalische und zum Teil auch chemische Eigenschaften besitzen. Es sei z. B. an einzelne Aminosäuren erinnnert. Überall, wo wir hinsehen, klaffen noch weite Lücken in der Fettchemie. Sie drängen sich uns sofort auf, sobald wir zu genaueren Fragestellungen übergehen. Zurzeit ist ein großer Teil der Methoden in der Fettchemie ausschließlich praktischen Zwecken angepaßt und dabei ist die Wissenschaft vielfach zu kurz gekommen.

Die dritte Gruppe von Verbindungen, an deren Aufbau drei verschiedene Fettsäuren beteiligt sind, ergibt folgende Möglichkeiten:



Wir unterscheiden ferner Fette, an deren Aufbau hochmolekulare, aliphatische, einwertige Alkohole und eine Fettsäure beteiligt sind. Diese Fette sind auch Wachse genannt worden. Wir kommen in der nächsten Vorlesung auf sie zurück.

Endlich kennen wir, wie wir gleich erfahren werden, Fette, an deren Bau zyklische, einwertige Alkohole teilnehmen. Der typische Vertreter dieser Klasse von Fetten ist die Verbindung zwischen Cholesterin und einer Fettsäure.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die weitere Forschung diese Reihe erweitern wird. Es können sicher noch andere, z. B. zwei- und auch mehr als dreiwertige Alkohole Fette bilden. Gemeinsam ist allen diesen Fettarten ein sehr ähnliches physikalisches Verhalten und ferner der Umstand, daß sie sich unter Wasseraufnahme in ihre Anteile — Alkohol und Fettsäure — zerlegen lassen. Umgekehrt können sie aus den Bausteinen unter Wasserabspaltung gebildet werden. Wir haben somit ganz entsprechende Beziehungen der Muttersubstanzen zu ihren Bausteinen, wie bei den Kohlehydraten. Ab- und Aufbau vollziehen sich hier, wie dort, unter Wasseraufnahme bzw. Wasserabspaltung.

Vorlesung XII.

Fette mit hochmolekularem einwertigem Alkohol als Baustein: Wachse. Sterinester. Sterine. Gallensäuren.

Wir haben bereits auf Grund der Möglichkeit, daß verschiedenartige Fettsäuren am Aufbau einer Fettart beteiligt sein können, darauf hingewiesen, daß die Zahl der verschiedenartigen Fette eine sehr große sein kann. Nun kann außerdem noch, wie schon erwähnt[1]), die Alkoholkomponente wechseln. In der Tat hat man in der Natur zahlreiche Verbindungen angetroffen, an deren Aufbau Fettsäuren und ferner ein anderer Alkohol als das Glyzerin beteiligt sind. Diese Fettarten zeichnen sich durch ihre besonderen Eigenschaften mehr oder weniger stark gegenüber den Glyzeriden aus. Man hat die meisten dieser Körper unter dem Namen Wachse zusammengefaßt. Sie kommen im Pflanzen- und Tierreich vor. Es handelt sich, soweit unsere Kenntnisse reichen, stets um esterartige Verbindungen zwischen einem Molekül Fettsäure und einem einwertigen, hochmolekularen Alkohol.

Es seien die wichtigsten dieser Verbindungen hier angeführt. Im Walrat, auch Cetin genannt, einer fettartigen Substanz, die sich im Schädel der Pottwale findet, ist Palmitinsäure-cetylester aufgefunden worden.[2]) Er zerfällt bei der Hydrolyse in Palmitinsäure und Cetylalkohol, $CH_3 . (CH_2)_{14} . CH_2 . OH$:

$$\underset{\text{Palmitinsäure-cetylester.}}{C_{16}H_{33}O . OC . C_{15}H_{31}} + H_2O = \underset{\text{Cetylalkohol.}}{C_{16}H_{33} . OH} + \underset{\text{Palmitinsäure.}}{HOOC . C_{15}H_{31}} .$$

Im Bienenwachs ist der Palmitinsäure-myricylester, $C_{30}H_{61} . O . OC . C_{15}H_{31}$, enthalten. Eine Verbindung von Octadecetylalkohol, $CH_3 . (CH_2)_{16} . CH_2 OH$, mit Fettsäuren ist in dem Sekret der Bürzeldrüse der Vögel enthalten.[3]) Aus chinesischem Wachs und aus Opiumwachs konnte der Cerotinsäure-cerylester, $C_{26}H_{53} . O . OC . C_{25}H_{51}$, abgeschieden werden. Der gleiche Alkohol, mit Palmitinsäure verknüpft, findet sich im Mohnwachs.

---

[1]) S. 238.

[2]) *Heintz:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **16**. 3023 (1892).

[3]) *F. Röhmann: Hofmeisters* Beiträge **5**. 110 (1904).

Von besonderem Interesse sind esterartige Verbindungen zwischen dem Alkohol Cholesterin und Fettsäuren. Der erste, der solche Ester nachwies, war *E. Schulze*.[1]) Er fand im Wollfett der Schafe Cholesterinester. Es wurden dann solche auch in verschiedenen epidermalen Gebilden (Haare, Nägel, Hufe, Hörner, Federn) aufgefunden.[2]) Endlich hat *Hürthle*[3]) im Blute den Palmitinsäure-cholesterinester festgestellt. Auch ein Ölsäureester kommt in diesem vor. Im Wollfett ist ein Stearinsäureester beobachtet worden. Man hat diesen Fettarten erst in neuerer Zeit größere Aufmerksamkeit gewidmet und gefunden, daß sie sehr verbreitet sind und namentlich auch bei Verfettung von Geweben eine große Rolle spielen. *Panzer*[4]) erkannte als erster Cholesterinester in verfetteten Nieren. Diese Ester fallen dadurch auf, daß sie doppelbrechend sind. Sie scheinen regelmäßig eine Vermehrung zu erfahren, wenn Zellen verfetten. Die Cholesterinfettsäureester rechnet man nicht zu den Wachsen. Sie bilden innerhalb der Fette eine Gruppe für sich und unterscheiden sich von den übrigen bis jetzt bekannten Fettarten in erster Linie dadurch, daß sie als Baustein einen zyklischen Alkohol besitzen.

Das Cholesterin gehört zu der Klasse der **Sterine**. Unter diesem Sammelnamen sind alle dem Cholesterin verwandten Verbindungen zusammengefaßt worden. Die Sterine sind im Tier- und Pflanzenreich sehr verbreitet. Sie kommen auch im freien Zustande vor. Es scheint, daß jede Zelle Sterine und wahrscheinlich auch Sterinester enthält. Die Sterine des Tier- und Pflanzenreiches sind verschieden. Man hat die dem letzteren zukommenden Vertreter dieser Körperklasse auch ganz allgemein als Phytosterine bezeichnet. Dieser Einteilung entsprechend könnte man die Sterine des Tierreiches Zoosterine nennen. Bei den Wirbeltieren scheint im wesentlichen nur ein Sterin, nämlich das Cholesterin, vorzukommen. Das Isocholesterin[5]), das im Wollfett, auch Lanolin genannt, gefunden worden ist und ferner das sogenannte Koprosterin des Kotes sind Umwandlungsprodukte des Cholesterins. Auch bei den Vögeln, Reptilien und Fischen konnte bis jetzt kein anderes Sterin als das Cholesterin isoliert werden. Besondere Sterine finden wir meist neben dem gewöhnlichen Cholesterin bei den Wirbellosen.[6]) So ist das aus Puppen von Bombyx mori, dem Seidenspinner, gewonnene Sterin nicht identisch mit Cholesterin. Es ist Bombicesterin genannt worden. Im

[1]) *E. Schulze:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **5**. 1075 (1871); **6**. 251 (1872).

[2]) *Oskar Liebreich:* Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie. 2164 (1886).

[3]) *Karl Hürthle:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**. 331 (1895/96). — Vgl. auch *Eberhard Hepner: Pflügers* Archiv. **73**. 595 (1898). — Vgl. auch *Felix Kauders:* Biochem. Zeitschr. **55**. 96 (1913).

[4]) *Panzer:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. 519 (1906) und **54**. 239 (1907/08). — Vgl. ferner *Aschoff;* Münchener med. Wochenschr. Nr. 7 (1910). — *A. Windaus:* Zeitschrift f. physiol. Chem. **68**. 110 (1910). — *Leonhard Wacker:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**. 383 (1912).

[5]) *E. Schulze:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **5**. 1075 (1871); **6**. 251 (1872). — *E. Schulze:* Journal f. prakt. Chemie. (2). **7**. 163 (1873). — *A. Moreschi:* Atti R. Acc. dei Lincei. Rom. (5). **19**. II. 53 (1910).

[6]) Vgl. die Literatur (*Dorée, Lewkowitsch, Henze, Hesse, Burian, Ritter, Cohen, Tanret, A. Menozzi* und *A. Moreschi* u. A.) bei *A. Windaus:* Untersuchungen über Cholesterin. Arch. f. Pharm. **246**. 117 (1908). — *Hauth:* Inaug.-Diss. Freiburg 1907. — *August Welsch:* Inaug.-Diss. Freiburg 1909. — Über Lupeol vgl. *Nardus Henri Cohen:* Inaug.-Diss. Utrecht 1906.

Meerschwamm, Suberites domuncula, findet sich ein Spongosterin genanntes Sterin.

Viel mannigfaltiger sind offenbar die Sterine der Pflanzenwelt. Wir kennen schon jetzt eine ganze Anzahl Vertreter dieser Körperklasse. Das eigentliche Cholesterin scheint den Pflanzen vollständig zu fehlen, umgekehrt sind bis jetzt in tierischen Geweben noch keine Phytosterine aufgefunden worden.[1]) Sehr verbreitet ist von den Phytosterinen das Sitosterin, $C_{27} H_{46} O + H_2 O$. Es steht wahrscheinlich dem Cholesterin sehr nahe und scheint nur stereomer von ihm verschieden zu sein.[2]) Aus den Calabarbohnen ist Stigmasterin, $C_{30} H_{48} O + H_2 O$, gewonnen worden. Von den eingehender untersuchten Phytosterinen sind noch das Lupeol, das α- und β-Amyrin und das Euphorbon zu nennen. Endlich ist zu erwähnen, daß im Mutterkorn Ergosterin vorkommt. Dieses Sterin ist in allen bis jetzt untersuchten Pilzen aufgefunden worden. Neben dem Ergosterin enthält das Mutterkorn noch das Fungisterin. Es sind noch mancherlei Phytosterine beschrieben und mit besonderen Namen belegt worden, ohne daß jedoch stets der Nachweis erbracht worden wäre, daß die betreffenden Verbindungen völlig rein waren. Dazu kommt noch, daß wir zurzeit die Konstitution der Sterine nicht vollständig kennen. Es ist wohl möglich, daß manche der zu den Sterinen gerechneten Verbindungen zu anderen Klassen von Substanzen gehören.

Am eingehendsten untersucht ist bis jetzt das Cholesterin. Es ist ein zyklischer, ungesättigter, einwertiger, sekundärer Alkohol. Es kristallisiert aus Chloroform oder wasserfreiem Äther in feinen, seidenglänzenden Nadeln. Aus wässerigem Alkohol bildet es charakteristische, große, rhombische Tafeln. Sie fühlen sich fettig an und glänzen perlmutterartig. Cholesterin ist in Wasser unlöslich, löslich in Äther, Chloroform und Benzol. Auch in Alkohol löst es sich, besonders leicht in warmem. Cholesterin ist optisch aktiv. Am Lichte verändert es sich.[3]) Besonders wichtig ist seine Eigenschaft, mit verschiedenen Verbindungen, so mit Saponin[4]) — Seifenstoffglukoside der Pflanzenwelt[5]) — eine Verbindung einzugehen. Für den quantitativen Nachweis des Cholesterins neben Cholesterinester ist besonders bedeutungsvoll die Beobachtung geworden, daß ein Molekül davon sich mit einem solchen von kristallisiertem Digitonin bindet.

Es sind zahlreiche Farbenreaktionen des Cholesterins bekannt. Löst man z. B. Cholesterin in Chloroform und wird mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, dann färbt sich die Chloroformlösung rot, während die Schwefelsäure grün fluoresziert (*Salkowskis* Probe). Fügt man zu einer Lösung von Cholesterin in Chloroform tropfenweise Essigsäureanhydrid und konzentrierte Schwefelsäure, dann färbt sich die Flüssigkeit zuerst rosenrot, dann violett, blau und schließlich dunkelgrün (*Liebermann-Burchards* Reaktion). Übrigens sind diese Farbreaktionen durchaus nicht

[1]) Vgl. dazu auch *Mary Taylor Ellis:* Biochem. Journ. **12**. 154. 160 u. 173 (1918).

[2]) *A. Windaus* und *E. Rahlén:* Z. f. physiol. Chem. **101**. 223 (1918).

[3]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 316 (1904); **48**. 546 (1906).

[4]) *A. Windaus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 238 (1909).

[5]) Biochem. Handlexikon **7**. 145 (1912) (bearbeitet von *Kobert*). J. Springer. Berlin 1912.

für Cholesterin charakteristisch. Man erhält sie nicht nur mit allen Sterinen, sondern auch mit Harzsäuren und Terpenalkoholen.

Das Cholesterin ist zuerst von *Conradi*[1]) und *Gren*[2]) aus Gallensteinen gewonnen worden. Es macht oft bis zu 90% und mehr dieser aus der Galle sich abscheidenden Produkte — nach ihrem Aussehen Steine genannt — aus. *Chevreul* hat das Cholesterin genauer untersucht. Er nannte es seinen ganzen Eigenschaften nach Gallenfett, Cholestearin. Erst später entdeckte man, daß das Cholestearin als solches seiner Struktur nach mit den Fetten nichts zu tun hat. Der Name Cholestearin ist zweckmäßig in Cholesterin verändert worden, um den Eindruck zu verwischen, als käme mit dem Namen ein Zusammenhang mit den Fetten zum Ausdruck. Bald fand man dann das Cholesterin in allen Organen. Besonders reich an dieser Verbindung ist das Gehirn (ca. 15% des trockenen Corpus callosum). In der Lebergalle findet man ca. 6% Cholesterin. In den verschiedenen Organen kommen etwa 0·2—0·5% dieses Alkohols vor.

Das Cholesterin hat die empirische Zusammensetzung $C_{27}H_{46}O$. Von der Feststellung der einfachsten Formel einer Verbindung bis zur Aufklärung der Funktion und Stellung jeder einzelnen Atomgruppe ist meistens ein sehr weiter Weg zurückzulegen. Das kommt einem ganz besonders zum Bewußtsein, wenn man die Chemie des Cholesterins verfolgt. Es bedurfte langer, unausgesetzter Bemühungen, um die Struktur des Cholesterins in den wesentlichsten Punkten aufzuklären.[3]) Bis jetzt steht vor allem dank den Untersuchungen von *A. Windaus* folgendes fest. Der Sauerstoff ist in einer Hydroxylgruppe vorhanden. Schon frühzeitig wurde erkannt, daß Cholesterin sich verestern läßt.[4]) Damit war das Vorkommen einer Alkoholgruppe bewiesen, und zwar handelt es sich um die Gruppe — CH . OH. Durch die Oxydation dieser sekundären Alkoholgruppe wurde das Keton Cholestenon erhalten.[5]) Cholesterin enthält eine Doppelbindung.[6]) Es geht unter Addition von einem Molekül Wasserstoff in den gesättigten sekundären Alkohol Dihydrocholesterin (auch β-Cholestanol genannt), $C_{27}H_{48}O$, über.[7]) Dieser kann leicht in den gesättigten Stammkohlenwasserstoff Cholestan, $C_{27}H_{48}$, verwandelt werden.[8]) Cholesterin enthält ein System von Ringen. Die Überlegung, daß Cholestan acht Wasserstoffatome weniger enthält, als das entsprechende gesättigte Paraffin, $C_{27}H_{56}$, führt zu der Annahme, daß im Cholesterin vier hydrierte

[1]) *Conradi:* Inaug.-Diss. Jena 1775.

[2]) *Gren:* Inaug.-Diss. Halle 1788.

[3]) Vgl. die Literatur (*Mauthner* und *Suida, Windaus, O. Diels* und *E. Abderhalden, L. Tschugajew* und *A. Gasteff* und *W. Fomin, Richard Willstätter* und *Erwin W. Mayer* u. A.) im Biochem. Handlexikon. **3**. 268 (1911) (bearbeitet von *Ad. Windaus*). — *Ad. Windaus:* Hab.-Schrift. Freiburg 1902. — *Gustav Stein:* Inaug.-Diss. Freiburg 1905. — Von neueren Arbeiten seien genannt: *A. Windaus* und *C. Resau:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **46**. 1246 (1913). — *A. Windaus* und *C. Uibrig:* Ebenda. **46**. 2487 (1913). — *A. Windaus* und *O. Dalmer:* Ebenda. **52**. 162 (1919). — *A. Windaus:* Ebenda. **52**. 170 (1919).

[4]) *Berthelot:* Ann. chim. et phys. **56**. 51 (1856).

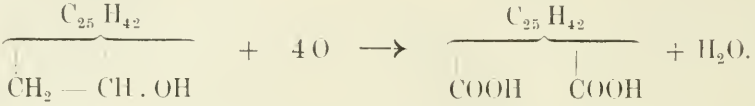
[5]) *O. Diels* und *E. Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 3099 (1904).

[6]) Vgl. hierzu auch *O. v. Fürth* und *Gustav Felsenreich:* Biochem. Zeitschr. **69**. 416 (1915).

[7]) *R. Willstätter* und *W. Mayer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 2199 (1908).

[8]) *O. Diels* und *Linn:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 548 (1908). — *Mauthner:* Monatsh. f. Chemie. **30**. 638 (1909).

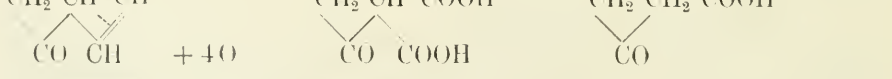
Ringe vorhanden sind. Da nun die Oxydation von Cholesterin zu einer Dikarbonsäure, $C_{27}H_{44}O_4$, ohne Spaltung des Moleküls in kleinere Bruchstücke führt[1]), ist bewiesen, daß die sekundäre Alkoholgruppe zyklisch gebunden sein muß. Die folgenden Formeln geben den Verlauf der Oxydation wieder:



Auch das Dihydrocholesterin, $C_{27}H_{48}O$, läßt sich über das entsprechende Keton in die gleiche Dikarbonsäure überführen.[2]) Nun mußte nachgeforscht werden, ob die ungesättigte, die Doppelbindung enthaltende Gruppe sich auch in einem Ringe oder in einer alipathischen Kette befindet. Eine ganze Reihe von Reaktionen ergaben einwandfrei, erstens, daß die Doppelbindung in einem Ring enthalten ist, und zweitens, daß sie einem anderen Ring angehört als dem, der die sekundäre Alkoholgruppe trägt.[3]) Nun mußte durch weitere Studien die gegenseitige Stellung der Gruppen CH.OH und CH:C bzw. CH:CH genauer festgestellt werden.[4]) Ferner war der Charakter der Seitenkette aufzuklären.[5])

Über die Stellung der Gruppen CH.OH und CH:C bzw. CH:CH gab die folgende Beobachtung Aufschluß. Das schon erwähnte Keton des Cholesterins, das Cholestenon von der Formel

liefert bei vorsichtiger Oxydation eine Ketomonokarbonsäure und Kohlensäure. Die Ketogruppe bleibt unverändert. Die ungesättigte Gruppe hingegen wird angegriffen. Es bildet sich ohne Zweifel zuerst die Ketodikarbonsäure $C_{27}H_{44}O_5$. Diese spaltet dann CO_2 ab und geht in die erwähnte Ketomonokarbonsäure $C_{26}H_{44}O_3$ über.[6]) Dieser ganze Vorgang ist nur erklärbar, wenn man annimmt, daß die Doppelbindung im Cholestenon in β, γ-Stellung zur Ketogruppe sich befindet:



[1]) *O. Diels* und *E. Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 3179 (1913); **37**. 3092 (1904).

[2]) *Windaus* und *Uibrig:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2387 (1914).

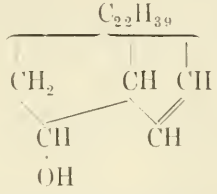
[3]) Vgl. *Windaus* und *Stein:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 3699 (1904). — *Mauthner* und *Suida:* Monatsh. f. Chemie. **15**. 86 (1894); **24**. 652 (1904). — Vgl. auch *Windaus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **50**. 134 (1917).

[4]) Vgl. *Windaus:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **39**. 2010 (1906); **50**. 133 (1917).

[5]) Vgl. dazu: *Windaus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 3772 (1909). — *Windaus* und *Resau:* Ebenda. **46**. 1246 (1913). — *Windaus:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **102**. 160 (1918).

[6]) Vgl. *A. Windaus:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **50**. 133 (1917). — Vgl. weitere Beweise für diese Annahme: *A. Windaus:* Ebenda. **36**. 3755 (1903); **39**. 2256 (1906).

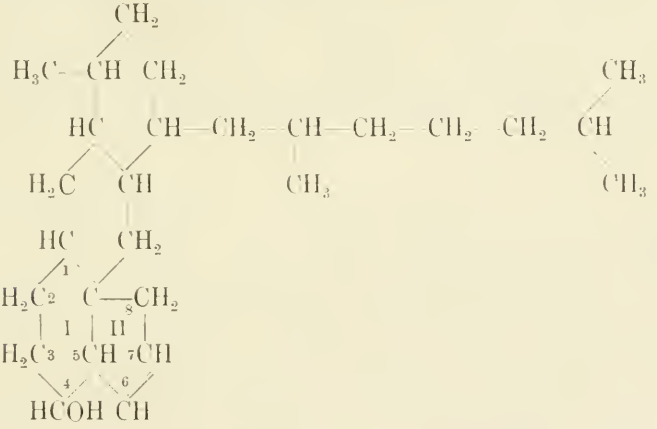
Nach diesen Feststellungen können wir die Konstitution des Cholesterins, wie folgt, wiedergeben:



Zwei Ringe von den oben erwähnten vier hydrierten Ringen sind somit in ihrem Bau im wesentlichen bekannt. Nun mußte noch festgestellt werden, in welchen Beziehungen die zwei noch unbekannten Ringsysteme zu den eben erwähnten stehen, welche Struktur sie haben, und endlich blieb noch die Natur der im Cholesterin vorhandenen Seitenkette aufzuklären. Es erwies sich, daß sie aus acht Kohlenstoffatomen von folgender Anordnung besteht:

$$(CH_3)_2 . CH . CH_2 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} . CH_3.$$

Die bis jetzt vorliegenden Feststellungen über die Struktur des Cholesterins führen nach *Windaus*[1]) zu der folgenden Konstitutionsformel, wobei zu bemerken ist, daß noch nicht alle angenommenen Strukturverhältnisse eindeutig aufgeklärt sind:[2])



Cholesterin geht im Darmkanal unter Reduktion in Koprosterin über.[3]) Dieses enthält keine Doppelbindung und besitzt zwei Atome

[1]) *A. Windaus:* Ber. d. Deutscher Chem. Ges. **53**. 488 (1920). — Vgl. auch *A. Windaus* und *H. Lüders:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **109**. 183 (1920); **115**. 257 (1921); **117**. 146 (1921).

[2]) Bezüglich der Numerierung der einzelnen Kohlenstoffatome in den Ringen I und II sei auf die erwähnte Arbeit von *Windaus* verwiesen.

[3]) *St. Bondzynski* und *V. Humnicki:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. 396 (1896/97). — *St. Bondzynski:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **29**. 476 (1896). — *Müller:* Zeitschrift f. physiol. Chem. **29**. 129 (1900). — Vgl. auch *Charles Dorée* und *J. A. Gardner:* Journ. Chem. Soc. London. **93**. 1625 (1908). — Vgl. insbesondere *A. Windaus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **49** 1724 (1917).

Wasserstoff mehr als Cholesterin. Das Koprosterin ist nicht identisch mit dem normalen Dihydrocholesterin = β-Cholestanol, sondern ihm isomer und leitet sich von Pseudocholesterin, einer dem Stammkohlenwasserstoff des Cholesterins Cholestan isomeren Verbindung ab. Etwas von der letzteren Verbindung soll neben dem Koprosterin entstehen.[1]) Ferner ist aus Pferdefäzes noch ein sogenanntes Hippokoprosterin als Umwandlungsprodukt des Cholesterins beschrieben worden. Seine Natur ist noch nicht aufgeklärt, doch scheint es in der Nahrung vorgebildet, und zwar ein Phytosterin oder doch ein Abkömmling davon zu sein.[2]) Das aus Hauttalg gewonnene Isocholesterin ist wahrscheinlich ein direktes Umwandlungsprodukt des Cholesterins. Erwähnt sei noch, daß auch Oxycholesterine beschrieben worden sind[3]), so u. a. ein Dioxycholesterin. Ihre Natur und ihre Herkunft bleiben noch aufzuklären.

Von größter Bedeutung ist die Feststellung, daß im tierischen Organismus noch ein Vertreter der Klasse der hydroaromatischen Verbindungen mit mehreren Ringsystemen vorkommt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Cholsäure, ein Baustein bestimmter Gallensäuren, in ihrer Struktur dem Cholesterin nahe steht. Diese Beobachtung führte zu der Fragestellung, ob die Cholsäure nicht ein Umwandlungsprodukt des Cholesterins sein könnte. Ihre Bejahung würde uns gestatten, den zur Zeit noch vollkommen in Dunkel gehüllten Cholesterinstoffwechsel zu erhellen.

Der Umstand, daß Cholesterin und Cholsäure sich in ihrer Struktur sehr nahe stehen, rechtfertigt es, die Gallensäuren an dieser Stelle zu besprechen, obwohl wir auf Bausteine stoßen werden, für die uns manche Vorkenntnisse noch fehlen. Wir werden ihnen bei der Besprechung der Bausteine der Eiweißstoffe begegnen. Die Cholsäure kommt nämlich einerseits mit der Aminosäure Glykokoll gepaart vor, und andrerseits findet sie sich mit einer schwefelhaltigen Verbindung, dem Taurin, gekuppelt. Die erstere Verbindung hat die Struktur einer Aminoessigsäure, $NH_2.CH_2.COOH$. Taurin ist ein Umwandlungsprodukt der Aminosäure Cystin bzw. Cystein. Wir kommen auf seine Entstehung und seine Struktur noch zurück. Außer Cholsäure findet sich als Paarling noch die mit ihr eng verwandte Desoxycholsäure. Auch sie ist unter Austritt von einem Molekül Wasser entweder mit Glykokoll oder mit Taurin verbunden. Man spricht von einer Glykochol- und einer Glykodesoxycholsäure und ferner von einer Taurochol- und einer Taurodesoxycholsäure. In der Rindergalle ist endlich noch eine Lithocholsäure genannte, der Cholsäure und Desoxycholsäure nahe verwandte Verbindung in geringer Menge angetroffen worden.[4])

Wir wollen zunächst die Struktur der Cholsäure und der ihr verwandten Verbindungen betrachten. Sie ist dank der unermüdlichen Forschungen vor allem von *Wieland* und *Borsche* in weitgehendem Maße

[1]) Vgl. *A. Windaus* und *A. Vibrig:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **48**. 857 (1915). — *H. Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 332 (1911).

[2]) Vgl. *Charles Dorée* und *J. A. Gardner:* Proceed. of the royal soc. **80**. 212 (1908).

[3]) *J. Lifschütz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **50**. 437 (1907); **53**. 140 (1907); **85**. 175 (1909); **63**. 222 (1910); **106**. 271 (1919); Biochem. Zeitschr. **48**. 373 (1913); **52**. 206 (1913). — *E. Schreiber* und *Lénárd:* Ebenda. **49**. 458 (1913).

[4]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 234 (1911). — Vgl. auch *S. B. Schryver:* J. of Physiol. **44**. 265 (1912).

aufgeklärt worden.[1]) Der Cholsäure kommt die Formel $C_{24}H_{40}O_5$ zu. Sie ist eine gesättigte, einbasische Säure. Sie enthält drei Alkoholgruppen.

Nimmt man diese bekannten Gruppen aus der obigen Formel heraus, dann verbleibt noch der Rest $C_{23}H_{36}$ als in seinem Aufbau noch unvollständig aufgeklärt[2]):

$$C_{23}H_{36}(OH)_3 . COOH.$$

Der Cholsäure, $C_{23}H_{36}(OH)_3 . COOH$, und der Desoxycholsäure $C_{23}H_{37}(OH)_2 . COOH$, liegt der gesättigte Kohlenwasserstoff Cholan $C_{23}H_{40}$, zugrunde. Er ist um $4H_2$ ärmer als der entsprechende Paraffinkohlenwasserstoff, $C_{23}H_{48}$. Somit muß das Kohlenstoffgerüst der Cholsäure und der Desoxycholsäure ein alizyklisches System von vier gesättigten Kohlenstoffringen enthalten. Es galt nun, durch stufenweisen Abbau zu erforschen, in welcher Art die Ringsysteme aufgebaut sind. Bei beiden Säuren hat bis jetzt der oxydative Abbau die wichtigsten Resultate ergeben.[3]) Cholsäure, $C_{24}H_{40}O_5$, geht durch Oxydation in eine um $3H_2$ ärmere Verbindung, $C_{24}H_{34}O_5$, Dehydrocholsäure genannt, über.[4]) Die Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, liefert eine um $2H_2$ ärmere Dehydro-desoxycholsäure, $C_{24}H_{36}O_4$.[5]) Das erstere Oxydationsprodukt enthält drei, das letztere zwei Sauerstoffatome in Ketonkarbonylform. Die Entstehung dieser Gruppen durch Oxydation beweist, daß in den genannten Ausgangsprodukten, der Chol- und Desoxycholsäure, sekundäre Alkoholgruppen enthalten sind. Cholsäure ist demnach $C_{20}H_{33}(>CH . OH)_3 . COOH$ und Desoxycholsäure $C_{20}H_{35}(>CH . OH)_2 . COOH$.

Unter anderen Bedingungen liefert die Cholsäure bei der Oxydation neben noch unbekannten Oxydationsprodukten Biliansäure, $C_{24}H_{34}O_8$[6]), und daneben in geringerer Ausbeute Isobiliansäure, $C_{24}H_{34}O_8$.[7]) Aus

---

[1]) Vgl. auch *Martin Scheuck:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **107**. 152 (1919); **110**. 167 (1920); **112**. 38 (1921).

[2]) *Fritz Pregl: Pflügers* Archiv. **71**. 303 (1898); **72**. 266 (1898). Monatsh. f. Chem. **24**. 32 (1903). — *S. Bondi* und *E. Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 501 (1906). — *K. Langheld:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 380 (1905). — *E. Letsche:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **61**. 219 (1909). — *Fritz Pregl* und *Hans Buchtala:* Ebenda. **74**. 198 (1911). — *S. B. Schryver:* Journ. of Physiol. **44**. 265 (1912).

[3]) Vgl. *A. Panzer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 192 (1906). — Vgl. über die Konstitution der Cholsäure: *Fritz Pregl:* Ebenda. **65**. 163 (1910). — *Hugo Schrötter, Richard Weizenböck* und *Reinhold Witt:* Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien. **117**. 1 (1908). — *K. Langheld:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 1023 (1908). — *E. Letsche:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **61**. 215 (1919). — *Otto v. Fürth, Ernst Jerusalem, Emil Lenk* und *H. Ishihara:* Biochem. Zeitschr. **20**. 375 (1909); **26**. 406 (1910); **43**. 323 (1912). — *Heinrich Wieland* und *Friedrich Josef Weil:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **80**. 287 (1912).

[4]) *Olaf Hammarsten:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **14**. 71 (1881). — *Latschinoff:* Ebenda. **18**. 3043 (1885). — *Lassar-Cohn:* Ebenda. 25 804 (1892). — *Mylius:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 2005 (1886); **20**. 1980 (1887).

[5]) Vgl. u. a. *H. Wieland* und *E. Boersch:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **106**. 190 (1919).

[6]) *Gotthard Bulnheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 307 (1898). — *Lassar-Cohn:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 684 (1899). — *Fritz Pregl:* Monatsh. f. Chemie. **24**. 45 (1903).

[7]) *Fritz Pregl:* Monatsh. f. Chemie. **24**. 53 (1903)

der Desoxycholsäure gehen hervor: Cholansäure[1]), $C_{21}H_{36}O_7$, und Isocholansäure[2]), $C_{24}H_{36}O_7$. Alle vier Verbindungen haben sich als Trikarbonsäuren erwiesen. Die beiden ersteren Säuren enthalten ferner zwei, die beiden letzteren je eine Ketonkarbonylgruppe. Die Säuregruppen, die bei der Oxydation gebildet werden, ohne daß die Ausgangsmaterialien in Bruchstücke zerlegt werden, können nur so entstanden sein, daß Ringsprengung stattfindet:

$$\text{—CO . CH}_2\text{—} \longrightarrow \text{—COOH COOH—}.$$

Es ist geglückt, Biliansäure zu Cholansäure und Isobiliansäure zu Isocholansäure zu reduzieren.[3]) Die Biliansäure ist weiter zu Ciliansäure[4]), $C_{24}H_{32}O_{10}$ oder $C_{24}H_{34}O_{10}$, oxydiert worden.[5]) Acht dieser Sauerstoffatome gehören Karbonylgruppen an.

Von weiteren erfolgreichen Versuchen sei erwähnt, daß es geglückt ist, aus der Cholsäure alle drei Hydroxylgruppen als Wasser abzuspalten[6]) und durch Wasserstoff zu ersetzen. Es bildete sich die dreifach ungesättigte Cholatrienkarbonsäure, $C_{24}H_{34}O_2$. Die Desoxycholsäure liefert unter den gleichen Bedingungen die zweifach ungesättigte Choladienkarbonsäure, $C_{24}H_{36}O_2$. Beide lassen sich zu der gleichen gesättigten Cholankarbonsäure, $C_{24}H_{40}O_2$, reduzieren. Diese Verbindung ist somit als die gemeinsame Muttersubstanz der Cholsäure, der Desoxycholsäure und der Lithocholsäure zu betrachten. Es ist von größter Bedeutung, daß aus Cholesterin bzw. aus Cholestan eine Verbindung, $C_{24}H_{40}O_2$, erhalten worden ist, die der erwähnten Cholankarbonsäure isomer ist. Geht man statt von Cholestan von einer aus diesem durch Umlagerung gebildeten Diastereomeren, dem Pseudocholestan, aus, dann erhält man bei der Oxydation mit Chromsäureanhydrid eine Verbindung, die mit der aus Cholsäure bereiteten Cholankarbonsäure vollständig identisch ist.[7]) Mit dieser Feststellung ist die nahe Verwandtschaft zwischen Cholesterin und den erwähnten Gallensäurepaarlingen zur Gewißheit erhoben. Damit sind zahlreiche Fragestellungen über die Art der Beziehungen dieser Verbindungen im tierischen Organismus gegeben. Sie sind ohne Zweifel in der Richtung der Abkunft der erwähnten Gallensäurepaarlinge vom Cholesterin und nicht umgekehrt zu suchen. Vom rein chemischen Standpunkt aus lassen sich die nahen Beziehungen zwischen Cholesterin und der Cholsäure durch die folgende Formel wiedergeben:

$$C_{27}H_{46}O + 5O = CH_3 . CO . CH_3 + C_{24}H_{40}O_5.$$

---

[1]) *Fritz Pregl:* Monatsh. f. Chemie. **24**. 49 (1903).

[2]) *Latschinoff:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 1529 (1886).

[3]) Vgl. *W. Borsche* und *Emmy Rosenkranz:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **52**. 342 (1919). — *W. Borsche:* Ebenda, **52**. 1353 (1919).

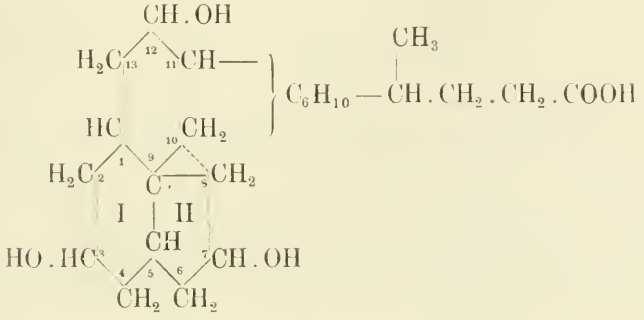
[4]) *Lassar-Cohn:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 684 (1899). — *Fritz Pregl:* Monatsh. f. Chemie. **24**. 57 (1903). — Vgl. namentlich *Martin Schenck:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. **107**. 152 (1919).

[5]) *Martin Schenck:* Zeitschr. f. physiol. Chemie, **87**. 59 (1913); **89**. 360 (1914); **104**. 234 (1919).

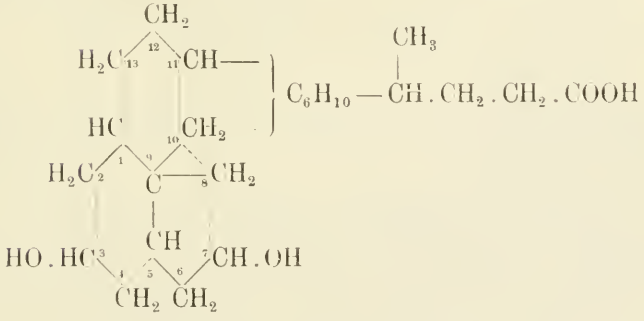
[6]) *H. Wieland* und *Weil:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **80**. 287 (1912).

[7]) *A. Windaus:* Nachrichten der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen. Math.-physik. Klasse 1919. — Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **52**. 1915 (1919). — Zeitschrift f. physiol. Chemie. **117**. 146 (1921).

Nachdem es *Wieland*[1]) gelungen ist, einen dritten Ring der Cholsäure aufzusprengen und seine Struktur aufzuklären, sind von den 24 Kohlenstoffatomen der Cholsäure und ihrer Verwandten 18 in ihrer Stellung im Molekül aufgeklärt. Wir sind somit nur noch über 6 Kohlenstoffatome im Unklaren. Auf Grund der Forschungen von *Heinrich Wieland*[2]) und *W. Borsche*[3]) lassen sich für die drei Säuren Cholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure[4]) die folgenden Strukturformeln aufstellen, wobei es noch fraglich ist, ob Ring II ein Fünf- oder Sechsring ist.[5])



Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$.



Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$.

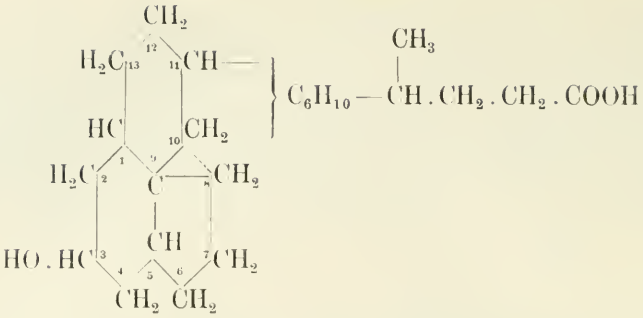
[1]) Vgl. insbesondere *H. Wieland* und *A. Kulenkampff:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **108**. 295 (1919/20). — *H. Wieland:* Ebenda. **108**. 306 (1919) (1920). — *H. Wieland* und *P. Weyland:* Ebenda. **110**. 123 (1920). — *H. Wieland* und *W. Schulenburg:* Ebenda. **114**. 167 (1921). — *H. Wieland* und *Otto Schlichting:* Ebenda. **119**. 76 (1922).

[2]) *H. Wieland* und *W. Schulenburg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **114**. 167 (1921). — Vgl. ferner *H. Wieland* und *O. Schlichting:* Ebenda. **119**. 76 (1922); **120**. 227 (1922). — *H. Wieland* und *Franz Adickes:* Ebenda. **120**. 232 (1922).

[3]) *W. Borsche:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **52**. 342 (1919).

[4]) *W. Borsche, O. Weickert* und *Robert Meyer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **54**. 3177 (1911). — *J. Hallwass:* In. Diss. Göttingen 1922.

[5]) Vgl. hierzu *A. Windaus* und *W. Hückel:* Nachr. d. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen. Mathem.-physikal. Klasse. 1921. — *H. Wieland:* Zeitschr. f. physiol Chemie. **114**. 174 (1921); **119**. 90 (1922).



Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_3$.

Ein Vergleich dieser Strukturformeln mit der S. 229 wiedergegebenen für Cholesterin zeigt ohne weiters die nahen Beziehungen.

Wir wollen nun zur Besprechung der einzelnen gepaarten Gallensäuren übergehen. Die Glykocholsäure[1]), besser Cholyl-glyzin genannt, besteht aus Cholsäure und Glykokoll. Sie zerfällt in diese Bausteine durch Spaltung unter Wasseraufnahme und läßt sich aus ihnen unter Wasserabspaltung wieder aufbauen.[2]) Die Bindungsart zwischen der Cholsäure und dem Glykokoll ist die gleiche, wie wir sie bei der Hippursäure und den Polypeptiden kennen lernen werden. Sie ergibt sich aus den folgenden Formeln:

$$\underset{\text{Cholylrest}}{C_{20}H_{33}(>CH.OH)_3.CO.NH.CH_2.COOH} + H_2O \rightarrow \underset{\text{Glyzinrest}}{}$$

$$\underset{\text{Cholsäure}}{C_{20}H_{33}(>CH.OH)_3.COOH} + \underset{\text{Glykokoll.}}{NH_2.CH_2.COOH}$$

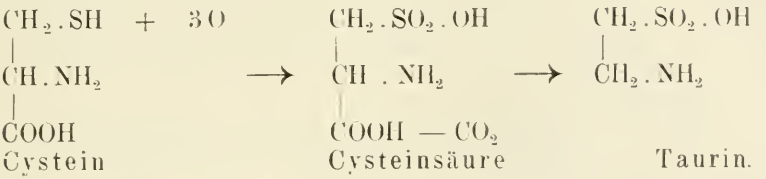
Ganz entsprechend ist die Struktur der Glykodesoxycholsäure = Desoxycholyl-glyzin, nur ist an ihrem Aufbau an Stelle der Cholsäure Desoxycholsäure beteiligt.

Das Cholyl-glyzin und Desoxycholyl-glyzin finden sich in der Galle des Menschen und der Pflanzenfresser. Derjenigen der Fleischfresser scheinen diese Gallensäuren meistens zu fehlen. Gibt man zu einer Cholyl- bzw. Desoxycholyl-glyzin enthaltenden Flüssigkeit etwas Rohrzucker und unterschichtet die Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure, dann tritt an der Berührungsstelle beider Schichten eine Rotfärbung auf (*Pettenkofer*s Reaktion). Man nimmt an, daß diese Farbreaktion durch Bildung von Furfurol zustande komme. Sie ist nicht für die genannten Gallensäuren charakteristisch. Sie wird vielmehr durch die Anwesenheit der Cholyl- bzw. Desoxycholylgruppe bedingt. Den Gallensäuren ist ferner eine erregende Wirkung auf das Herz gemein. Bald folgt der vermehrten Herzfrequenz eine starke Verlangsamung. Bringt man gallensaure Salze auf das freigelegte Herz, dann läßt sich nach kurz vorübergehender Steigerung der Zahl der Herzkontraktionen eine bedeutende Verminderung derselben feststellen. Die gleiche Erscheinung tritt auch auf, wenn Gallensäuren in die Blutbahn gebracht werden. Die starke Herabsetzung der Pulszahl bei

[1]) Vgl. ihre Gewinnung: *Letsche:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **60**. 463 (1909).
[2]) Vgl. *S. Bondi* und *E. Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 501 (1906).

Ikterus ist auf den Übertritt von Gallensäuren in das Blut zurückzuführen.[1])

Entsprechend den beiden gepaarten Gallensäuren, an deren Aufbau Glykokoll beteiligt ist, kennen wir auch zwei solche, die Taurin als Baustein besitzen. Ihre Entstehung aus Cystein ergibt sich aus folgender Übersicht:



Der Taurocholsäure = Cholyl-taurin[2]) kommt die folgende Struktur zu:

$$\underset{\text{Cholylrest}}{C_{20}H_{33}(CH.OH)_3.CO.NH.CH_2.CH_2.SO_2.OH} + H_2O \longrightarrow$$
$$\underset{\text{Cholsäure}}{C_{20}H_{33}(CH.OH)_3.COOH} + \underset{\text{Taurin}}{NH_2.CH_2.CH_2.SO_2.OH}$$

Ebenso wie es ein Desoxycholyl-glyzin gibt, kommt Taurin gekuppelt mit Desoxycholsäure in der Galle vor.[3])

Die Taurocholsäure bildet den Hauptbestandteil der Galle des Hundes. Sie findet sich in geringen, wechselnden Mengen auch in der Galle des Menschen, der Rinder, der Schafe und Ziegen. Auch in der Fischgalle (Galle des Dorsches) hat man Cholyl-taurin gefunden.

Die dritte, der oben erwähnten Gallensäurenkomponenten, die Lithocholsäure, ist in sehr geringen Mengen in der Rindergalle enthalten. Über ihre Verbindungen ist noch nichts Genaues bekannt. Sie dürfte wohl auch mit Glykokoll bzw. Taurin gekuppelt vorkommen.

Es sind außer den genannten Gallensäuren noch weitere beschrieben worden. So soll in der Menschengalle eine Fellinsäure[4]) vorkommen, ferner in der Galle des Schweines Hyocholsäure[5]), doch sind die vorhandenen Angaben zu dürftig, um zu entscheiden, ob wirklich reine Verbindungen vorgelegen haben.

Sicher festgestellt ist das Vorkommen einer in der Galle der Gänse aufgefundenen Gallensäure. Sie liefert bei der Spaltung Taurin und

[1]) Vgl. hierzu *Hermann Wieland* und *Th. Hildenbrand:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **85**. 199 (1919). Vgl. auch *H. Wieland:* Ebenda. **86**. 79, 92 (1920).

[2]) Vgl. ihre Darstellung: *Olaf Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 127 (1904).

[3]) Vgl. die Synthese der Glykodesoxycholsäure und der Taurodesoxycholsäure bei *H. Wieland* und *Hedwig Stender:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **106**. 181 (1919).

[4]) *G. Schotten:* Zeitschr. für physiol. Chemie. **10**. 175 (1886); **11**. 268 (1887). — *Lassar-Cohn:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. 563 (1894). — Vgl. auch *H. P. T. Örum.* Skand. Arch. f. Physiol. **16**. 273 (1904).

[5]) *Ad. Strecker: Liebigs* Annalen. **70**. 188 (1849). — Vgl. auch *Olaf Hammarsten:* Ebenda. **74**. 123 (1911). — *Severin Jolin:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 512 (1888); **13**. 205 (1889).

Chenocholsäure. Sie ist somit als ein Chenocholyl-taurin bzw. eine Taurochenocholsäure[1]) aufzufassen.

Besonders interessant ist die Feststellung einer neuen Klasse von gepaarten Gallensäuren, die nicht Glykokoll oder Taurin, sondern Schwefelsäure enthalten.[2]) Ferner finden sich in diesen an Stelle von Chol- bzw. Desoxycholsäure Alkohole, α- und β-Scymnol genannt. Es liegt offenbar eine esterartige Verbindung zwischen der Schwefelsäure und dem Scymnol vor. Man hat die gepaarten Verbindungen Scymnolschwefelsäuren genannt. Sie sind von *Olaf Hammarsten* in der Galle des Haifisches, Scymnus, entdeckt worden.

O. Hammarsten[3]) hat auch die Galle des Walrosses untersucht. Neben einer dem Cholyl-glyzin nahestehenden Verbindung wurde der Taurinpaarling der Cholsäure aufgefunden. Den Hauptbestandteil der Walrossgalle bilden Säuren noch unbekannter Natur. Sie sind vorläufig α-Phocaetaurocholsäure und α-Phocaecholsäure, β-Phocaetaurocholsäure und β-Phocaecholsäure genannt worden.

Erwähnt sei ferner, daß aus den Bezoarsteinen, d. h. aus Steinen, die sich zuweilen im Darmkanal der Bezoarziegen bilden, eine sog. Lithofellinsäure[4]) und eine Lithobilinsäure[5]) gewonnen worden sind. Es kommt der ersteren die Formel $C_{20}H_{36}O_4$ zu.[6]) Wahrscheinlich steht sie in Beziehung zu einem Nahrungsbestandteil und hat keine Verwandtschaft mit Gallensäuren.

Die Gallensäuren, die sehr wahrscheinlich aus Cholesterin hervorgehen, gelangen mit der Galle in den Darm und verlassen normalerweise den Organismus mit den Fäzes. Ein Teil der in den Darmkanal gelangten Gallensäuren wird wieder resorbiert und dann von neuem mit der Galle ausgeschieden.[7]) Ob weitere Abbaustufen aus Gallensäuren in den Geweben oder unter der Einwirkung der Darmflora sich bilden können, wissen wir noch nicht mit genügender Sicherheit. Es sind allerdings Beobachtungen über die Umwandlung von Gallensäuren durch Bakterien gemacht worden, doch genügen sie nicht, um zu unterscheiden, ob im Darmkanal selbst in größerem Umfang Gallensäuren verändert werden. Es wäre ganz gut denkbar, daß bestimmte Umwandlungsprodukte zur Resorption gelangen und vom Organismus verwertet werden.

Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß im Hautsekret der Kröten eine Verbindung, Bufotalin[8]) genannt, vorkommt, die zu den Gallensäuren in ganz naher Beziehung steht.[9]) Sie hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{36}O_6$ und enthält vier hydroaromatische Ringe. Zwei C-Atome gehören einer esterartig gebundenen Azetylgruppe an. Bufotalin ist ein

[1]) *Heintz* und *Wislicenus: Poggendorfs* Ann. d. Physik u. Chemie **108**. 559 (1859). — *R. Otto:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 635 (1868).

[2]) *Olaf Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chemie **84**. 322 (1898).

[3]) *Olaf Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chemie **61**. 454 (1909).

[4]) *Jünger* und *Klages:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 28 3045 (1895).

[5]) *Giorgio Roster:* Gazz. clinica ital. **9**. 462 (1879).

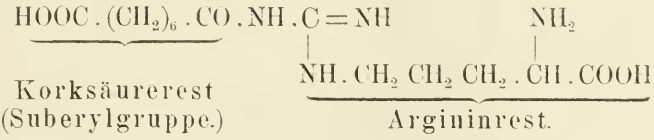
[6]) *Wöhler: Liebigs* Ann. **41**. 131. — *Hans Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **49**. 2413 (1917).

[7]) *E. Wertheimer:* C. r. **174**. 564 (1922).

[8]) Vgl. *H. Wieland* und *Weil:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **46**. 3315 (1913).

[9]) *H. Wieland* und *R. Alles:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **55**. 1789 (1922). — Vgl. auch *F. Flury:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **81**. 319 (1917).

Lakton und enthält zwei OH-Gruppen. Es findet sich im Hautsekret und in dem Sekret der sogenannten Ohrdrüsen der Kröten gebunden, und zwar liefert die Muttersubstanz, Bufotoxin genannt[1]), bei der Spaltung: Bufotalein, $C_{24}H_{30}O_3$, Essigsäure, Wasser und Suberyl-arginin. Die letztere Verbindung läßt sich durch Hydrolyse in die Diaminsäure Arginin (vgl. Vorlesung XVII) und Korksäure spalten. Dem Suberyl-arginin kommt folgende Struktur zu:



Die Karboxylgruppe der Suberylgruppe des Suberyl-arginins ist offenbar esterartig mit dem Bufotalin verknüpft.

[1]) *H. Wieland*: Sitzungsber. d. bayr. Akad. d. Wissensch. Math.-physikal. Kl. 329 (1920).

Vorlesung XIII.

Phosphatide und ihre Bausteine.

Mit dem Namen Phosphatide hat *Thudichum*[1]) eine große Klasse von Verbindungen bezeichnet, die zu den Fetten in mancher Hinsicht in nahen Beziehungen stehen. Sie sind gegenüber diesen durch den Gehalt an Phosphorsäure und mindestens einer stickstoffhaltigen Base ausgezeichnet. *Thudichum* wies bereits darauf hin, daß diese Körperklasse mannigfaltig gebaute Vertreter umfaßt. In der Folgezeit war man jedoch geneigt, sie als einheitliche Verbindungen vom Typus des Lezithins aufzufassen. Die genauere Betrachtung der sogenannten Lezithinfraktionen ergab jedoch große Unstimmigkeiten im Verhältnis des Phosphorgehaltes zu dem des vorhandenen Stickstoffs. Schließlich kam man auf die lange verkannte Arbeit von *Thudichum* zurück und unterscheidet jetzt schon eine ganze Anzahl verschiedenartiger Phosphatide.

Die Phosphatide sind im Pflanzen- und Tierreich stark verbreitet.[2]) Sie fehlen keiner Zelle. In besonders großen Mengen finden sie sich in der Nervensubstanz (Gehirn ca. 20%), im Eidotter, im Herzmuskel, in der Niere und der Leber (ca. 8% in diesen Organen). Die meisten Phosphatide kristallisieren nicht. Sie stellen, getrocknet, wachsartige Massen dar. Sie sind farblos, riechen und schmecken nicht. In Wasser sind die Lipoide mit wenig Ausnahmen ganz unlöslich, dagegen bilden sie mit ihm eine Art von Emulsion. Die scheinbare Lösung sieht opaleszierend aus. Wie die Fette lösen sich auch die Phosphatide in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol usw. Die für die Beurteilung der Forschung auf dem Gebiete der Phosphatide wichtigste Eigenschaft ist ihre leichte Zersetzlichkeit. Schon beim Liegen an der Luft und namentlich bei gleichzeitiger Belichtung tritt bei vielen Vertretern dieser Körperklasse Zersetzung ein. Manche Phosphatide sind gegen Alkali oder Säuren sehr empfindlich. Schon bei den Fetten konnten wir feststellen, daß manche von ihnen im Laufe der Zeit Veränderungen erleiden. Bei den Phosphatiden treten diese sehr rasch ein, so daß man bei der Isolierung eines unbekannten Phosphatids zu-

[1]) *J. Ludwig W. Thudichum:* Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Franz Pietzcker. Tübingen. 1901.

[2]) Vgl. weitere Einzelheiten über Phosphatide bei *Ivar Bang:* Chemie und Biochemie der Lipoide. J. F. Bergmann. 1911. — *S. Fraenkel:* Gehirnchemie. Ergebn. d. Physiol. 8. 212 (1909). — *P. A. Lerene* und *Ida P. Rolf:* Physiol. Riviews. 1. Nr. 3. 1921. Hier findet sich eine Übersicht über die Literatur.

nächst eigentlich nie weiß, ob der erhaltene Körper die ursprüngliche Verbindung darstellt oder aber schon weitgehend verändert und vielleicht schon zum Teil in seine Bausteine gespalten ist. Da man es in den einzelnen Fällen fast immer mit amorphen, schwer zu reinigenden Körpern zu tun hat, ist es oft ganz unmöglich, etwas über die Einheitlichkeit der isolierten Körper auszusagen. Es ist aus den angeführten Gründen verständlich, daß viele sogenannte Phosphatide heiß umstritten sind. Dazu kommt noch, daß die Eigenschaften der Phosphatide durch Beimengungen stark beeinflußt werden. Auch dadurch können sich große Fehlerquellen ergeben. In vielen Fällen ist die Bestimmung des Phosphatidgehaltes von Organen ausschließlich auf den Gehalt eines Lösungsmittels an Phosphor basiert worden. In anderen Fällen hat man auch in bestimmten Extraktionsmitteln einfach das Verhältnis von Phosphor und Stickstoff bestimmt. Alle derartigen Untersuchungen haben keine Beweiskraft.

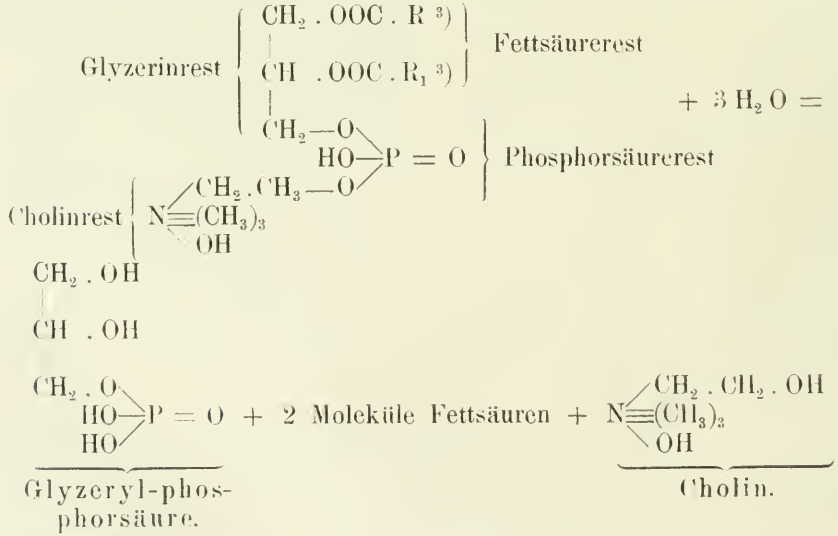
Die von *Thudichum* vorgeschlagene Einteilung der Phosphatide darf nur als Notbehelf betrachtet werden. Sie stützt sich auf das Verhältnis von Phosphor und Stickstoff in den einzelnen Phosphatiden. Sicher besagen die einzelnen Namen oft mehr, als wir wirklich wissen. Man wird erst dann klar sehen, wenn die Bausteine der Phosphatide genau bekannt sind, und man sich in jedem Falle auch ein Bild von der Struktur der einzelnen Verbindungen machen kann. Die Erforschung der Phosphatide steht in den allerersten Stadien. Sie wird ohne Zweifel neue Impulse erhalten, wenn die Synthese irgend eines Phosphatides geglückt ist. Hat man erst ein „Modell" für die einzelnen Gruppen von Phosphatiden, dann wird es nicht schwer sein, auf Grund von dessen Eigenschaften Methoden ausfindig zu machen, die jeder Zersetzung vorbeugen und Gewähr für einheitliche Verbindungen geben. Wir werden der gleichen Schwierigkeit in der Abgrenzung der einzelnen chemischen Individuen bei den Eiweißstoffen begegnen. Auch bei diesen sind wir bei der Abtrennung einzelner Arten auf physikalische Methoden angewiesen. Möglicherweise sind die kristallisierenden Produkte einheitlich. Auch bei den hochmolekularen Polysacchariden konnten wir, soweit sie nicht in Kristallform zu bringen waren, nirgends den Nachweis erbringen, daß chemisch einheitliche Individuen vorlagen. Dieser Lücken in unseren Kenntnissen der einzelnen Gruppen von Verbindungen muß man sich immer klar bewußt bleiben, sonst wird man leicht ganz unrichtige Vorstellungen über die Bedeutung ganzer Forschungsgebiete erhalten. Unsere Anforderungen können, was die Beweisführung für das Vorkommen bestimmter chemischer Individuen anbetrifft, nicht scharf genug sein.

Von den Phosphatiden ist bis jetzt am eingehendsten das von *Vauquelin* (1811), von *Couerbe* (1834) und vor allem von *Gobley*[1]) (1845) aufgefundene Lezithin untersucht. Wir wollen dieses zuerst besprechen und dann eine Übersicht über die Einteilung der Phosphatide und der bis jetzt dargestellten Vertreter dieser Körperklasse geben. Wenn wir von Lezithin sprechen, müssen wir gleich hervorheben, daß es mehr als fraglich ist, ob nur eine bestimmte Verbindung mit den Bausteinen des Lezithins im Pflanzen- und Tierreich vorkommt, oder ob nicht vielmehr eine ganze

[1]) *M. Gobley:* Compt. rend. de l'Acad. des Scienc. **21**. 766. 988 (1845); **22**. 464 (1846); **23**. 654 (1847); Journ. de pharm. et de chim. **17**. 401; **18**. 107 (1850) und **19**. 406 (1851).

Anzahl verschiedener Lezithine existieren. Es ist nämlich bis heute noch nicht gelungen, die Art der einzelnen Bausteine des Lezithins bis in alle Einzelheiten festzustellen. Sicher nachgewiesen sind: Glyzerin, Phosphorsäure und Cholin, ferner enthält das Lezithin Fettsäuren. Ihre Natur ist immer noch nicht ganz klargestellt. Höchstwahrscheinlich enthalten nicht alle Lezithine die gleichen Fettsäuren. Sehr wahrscheinlich kommen ungesättigte Fettsäuren vor. Ihre Anwesenheit würde erklären, weshalb die Lezithine so leicht zersetzlich sind. Es finden sich auch Unterschiede in der Konstitution der aus den Lezithinen zu erhaltenden Glyzerylphosphorsäure.

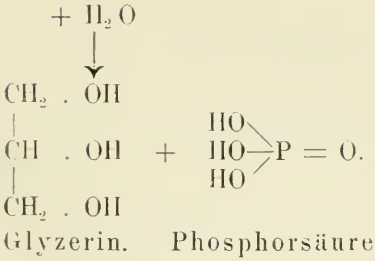
Im Lezithin haben wir zunächst eine uns bereits von den Fetten her bekannte Verbindung von Fettsäuren mit dem dreiwertigen Alkohol Glyzerin. Zwei Alkoholgruppen sind esterartig mit ersteren verknüpft. Früher nahm man an, daß hauptsächlich Stearinsäure am Aufbau des Lezithins beteiligt sei. Jetzt herrscht die Ansicht vor, daß mindestens eine der beiden Fettsäuren ungesättigt ist.[1]) Mit der dritten Alkoholgruppe ist Phosphorsäure verbunden. An dieser sitzt endlich die stickstoffhaltige Base Cholin. Die folgende Formel gibt die Struktur des Lezithins wieder, vorausgesetzt, daß die vorliegenden Beobachtungen vollständig sind. Es sei bemerkt, daß manche Forscher das Vorkommen einer solchen Verbindung bestreiten, wieder andere halten die Formel für zu einfach. Es soll außer Cholin oder an Stelle des Cholins eine andere stickstoffhaltige Base vorhanden sein. Leider hat der Versuch einer Synthese von Lezithin der genannten Zusammensetzung bis jetzt keinen Erfolg gehabt.[2])



[1]) *A. Erlandsen* ist der Ansicht, daß am Aufbau des Lezithins Säuren der Linol- und Linolenreihe beteiligt sind. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. 71 (1907).

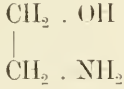
[2]) *Peter Bergell:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 2584 (1900). — *Ad. Grün* und *F. Kade:* Ebenda. **45**. 3367 (1912). — Vgl. auch *K. Langheld, F. Oppmann* und *E. Meyer:* Ebenda. **45**. 3753 (1912).

[3]) R und R_1 bezeichnen die C- und H-Atome zweier verschiedener Fettsäuren.

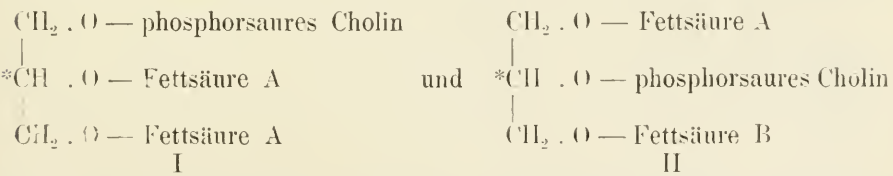


Glyzerin. Phosphorsäure.

Spaltet man Lezithin mit Alkalien oder Barytwasser, dann erhält man, wie in vorstehenden Formeln dargestellt ist, unter Aufnahme von drei Molekülen Wasser zwei Moleküle Fettsäuren, Cholin und ferner Glyzeryl-phosphorsäure. Die letztere läßt sich weiter unter Wasseraufnahme in ein Molekül Glyzerin und ein solches von Phosphorsäure spalten. Glyzerin, die Fettsäuren, das Cholin und die Phosphorsäure sind somit Bausteine der Lezithine. Durch Zusammenfügung dieser Bruchstücke müßte man unter Austritt von vier Molekülen Wasser zum Lezithin gelangen. Interessant ist die Beobachtung von *Trier*[1]), daß einzelne Lezithine bei der Hydrolyse mit verdünnter Säure und auch mit Baryt Aminoäthylalkohol = Oxäthylamin, von *Trier* auch Colamin genannt, liefern:



In der aufgestellten Formel ist angenommen worden, daß die beiden Fettsäuren in α- und β-Stellung mit dem Glyzerin verbunden sind. Diese Annahme ist deshalb begründet, weil das Lezithin optisch-aktiv ist[2]), d. h. mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Das Cholin enthält kein solches Kohlenstoffatom, folglich muß die optische Aktivität des Lezithins in der Art der Bindung der Fettsäuremoleküle mit dem Glyzerin begründet sein, vorausgesetzt, daß keine optisch-aktiven Fettsäuren an seinem Aufbau beteiligt sind. Es sind folgende beiden Möglichkeiten gegeben:



Formel II enthält nur dann ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, wenn die beiden Fettsäurereste verschieden sind. Nun ist es *Willstätter*

[1]) *Georg Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 496 (1912); vgl. auch *Julius Eppler:* Ebenda. **87**. 233 (1913).

[2]) *Diakonow:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 438 (1868). — *Franz Hundeshagen:* Journ. f. prakt. Med. **28**. 219 (1883). — *E. Gilson:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**. 555 (1888). — *Adolf Strecker: Liebigs* Annalen. **148**. 77 (1868).

und *Lüdecke*[1]) gelungen, durch Hydrolyse von Lezithin eine optisch-aktive Glyzeryl-phosphorsäure zu erhalten.[2]) Es ist dies nur bei der Gruppierung $CH_2 . OH — \overset{*}{CH} . OH — CH_2 O . O . P(OH_2)$ möglich. Somit entspricht Formel I der Struktur dieser Glyzeryl-phosphorsäure. Neben dieser α-Glyzeryl-phosphorsäure kommen offenbar auch Derivate der β-Glyzeryl-phosphorsäure. $CH_2 . (OH) . CH . O . OP (OH)_2 . CH_2 . (OH)$ in Phosphatiden vor.[3])

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß die mitgeteilte Formel gewissermaßen das Modell für die Gruppe der Lezithine darstellt, dann kann man sich ohne weiteres vorstellen, auf welche Art ungezählte Verbindungen vom gleichen Typus zustande kommen können. Zunächst können die Fettsäuren verschieden sein. Es könnten Lezithine vorhanden sein, die zwei gleiche Fettsäuremoleküle enthalten, während vielleicht am Bau anderer zwei verschiedene Fettsäuren beteiligt sind. Im letzteren Fall sind je nach ihrer Anordnung isomere Verbindungen möglich. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß, wie oben erwähnt, außer der optisch-aktiven Glyzerylphosphorsäure auch die symmetrische Form vorkommt. In diesem Falle ist die optische Aktivität der Phosphatide dadurch bedingt, daß zwei verschiedene Fettsäuremoleküle vorhanden sind, oder aber es liegt die Asymmetrie in diesen selbst begründet. Auch hier sind isomere Formen möglich. Stets wiederkehrend sind das Glyzerin und die Phosphorsäure. Es scheint, daß auch das Cholin und vielleicht das Oxyäthylamin als ständige Bausteine der Lezithine aufzufassen sind. Manche Forscher sind allerdings der Ansicht, daß es lezithinartige Körper gibt, die noch andere stickstoffhaltige Basen besitzen. In diesem Falle müßte man entweder den Gruppennamen Lezithin für alle jene Verbindungen festhalten, die Cholin bzw. Oxyäthylamin als Baustein enthalten, oder aber man kann die Definition der Gruppe weiter fassen und jede Verbindung ihr zurechnen, die außer einem Molekül Glyzerin, zwei Molekülen Fettsäuren und einem Molekül Phosphorsäure noch eine stickstoffhaltige Base enthält. In diesem Falle existieren außerordentlich viele Möglichkeiten neuer Verbindungen, indem dann nur noch das Glyzerin und die Phosphorsäure in jeder Lezithinart wiederkehren würden, während die Art der Fettsäuren und der stickstoffhaltigen Base in der verschiedensten Weise wechseln könnte.

Manche Beobachtungen deuten darauf hin, daß die einzelnen Phosphatide eine verschiedene Molekulargröße haben. Es ist möglich, daß es Verbindungen dieser Klasse gibt, in denen sich das Lezithin oder ein ähnlicher Rest wiederholt. Man muß dann die Zahl der wiederkehrenden Komplexe etwa in der Form bezeichnen, daß man von Monolezithiden und ferner von Polylezithiden spricht. Kennt man die Anzahl der zusammen vereinigten Moleküle Monolezithide, dann würde man von Di-, Tri- usw. Lezithiden sprechen. Als Verankerungsstellen kommen die freien OH-Gruppen der Phosphorsäure und die Glykolgruppe des Cholins in Frage.

[1]) *Richard Willstätter* und *Karl Lüdecke:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 3753 (1904).

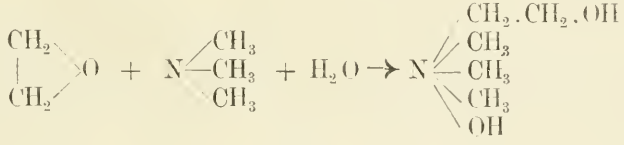
[2]) Ihre Synthese vgl. *Emil Abderhalden* und *Egon Eichwald:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **51**. 1308 (1918).

[3]) Vgl. hierzu *O. Bailly:* C. r. de l'ac. des sc. **160**. 395 (1915); Ann. d. Chimie. [9]. **6**. 96 (1917); Rev. générale des sciences pures et appl. **29**. 208 (1918). — *King* and *Pyman:* Journ. Chem. Soc. **105**. 1238 (1914).

Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, daß schon innerhalb der Gruppe der Lezithine die mannigfaltigsten Verbindungen möglich sind. Dazu kommt dann noch, daß die einzelnen Lezithine in vielfacher Weise gemischt in den Zellen vorkommen. Es sind, ganz entsprechend, wie bei den Fetten, auch in dieser Richtung ungezählte Möglichkeiten gegeben. Auf diese Weise können die Lezithine mit den übrigen Bestandteilen der Zellen den Charakter einer Zellart mitbestimmen und ihr ein zelleigenes Gepräge geben.

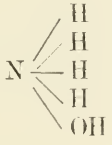
Von den Bausteinen der Lezithine sind uns das Glyzerin, die Fettsäuren und die Phosphorsäure schon vertraut. Noch nicht angetroffen haben wir die Kombination von Glyzerin und Phosphorsäure, die Glyzeryl-phosphorsäure, die stickstoffhaltige Base Cholin und das Oxyäthylamin. Die erstere Verbindung läßt sich aus ihren Bausteinen leicht synthetisch gewinnen.[1]) Sie ist in geringen Mengen in tierischen Geweben aufgefunden worden und ist wohl als Übergangsverbindung beim Ab- und auch Aufbau von Lezithinen aufzufassen.

Cholin ist außer als Baustein des Lezithins auch frei in tierischen Geweben angetroffen worden. Es ist auch im Pflanzenreich außerordentlich verbreitet. Seine Konstitution ergibt sich am besten aus seiner Synthese. *Wurtz*[2]) gewann Cholin, indem er Trimethylamin auf eine konzentrierte wässerige Lösung von Äthylenoxyd einwirken ließ:



Äthylenoxyd — Trimethylamin — Cholin

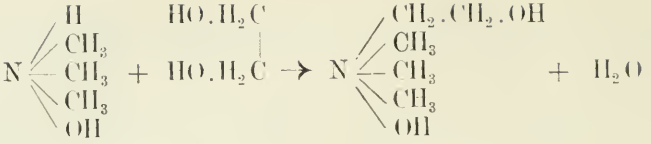
Cholin ist somit ein Trimethyl-oxyäthyl-ammoniumhydroxyd. Wir können es uns auch entstanden denken, indem wir in Ammoniumhydroxyd:



drei Atome Wasserstoff durch die Methylgruppe, CH_3, ersetzen und das entstandene Trimethyl-ammoniumhydroxyd mit Glykol unter Wasseraustritt vereinigt denken:

[1]) Vgl. z. B. *C. Neuberg* und *E. Kretschmer:* Biochem. Zeitschr. **36**. 5 (1911). — *Harald King* und *F. Lee Pyman:* J. chem. Soc. London. **105**. 1238 (1914). — *O. Bailly:* C. r. de l'Acad. des sciences. **161**. 677 (1915).

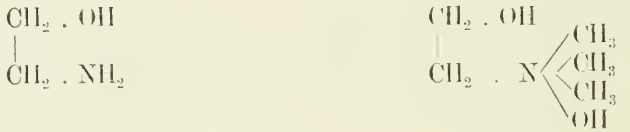
[2]) *A. Wurtz: Liebigs* Annalen. Suppl. **6**. 116 (1868); **6**. 197 (1868). — Vgl. auch *W. Gulewitsch:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**. 513 (1898). — *Martin Krüger* und *Peter Bergell:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2901 (1903).



Trimethylammonium-hydroxyd — Glykol — Cholin

Dem Glykol sind wir schon begegnet.[1]) Es steht als zweiwertiger Alkohol in Beziehung zur Glykolose.

Eine sehr wichtige Bildungsweise des Cholins ist die aus dem erwähnten Oxyäthylamin. Läßt man auf dieses Jodmethyl und methylalkoholische Kalilauge einwirken, dann entsteht Cholin.[2]) Die nahen Beziehungen dieser Verbindungen zueinander ergeben die folgenden beiden Formeln:



Oxyäthylamin = Aminoäthylalkohol — Cholin.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß dem Cholin verwandte Verbindungen sehr verbreitet sind. Allerdings haben sich manche, namentlich aus Pflanzen isolierte, scheinbar neue Produkte, nach sorgfältiger Reinigung als gewöhnliches Cholin erwiesen.[3]) Interessant ist das Vorkommen von Azetylcholin, $(CH_3)_3 . N . (OH) . CH_2 . CH_2 . O . OC . CH_3$, im Mutterkorn. Außer dem Cholin sind eine ganze Anzahl verwandter Verbindungen im Tier- und Pflanzenreich angetroffen worden, die sich von ihm in ihrer Struktur unterscheiden. Sie lassen sich alle von Ammoniumhydroxyd ableiten. Sicher sind noch lange nicht alle derartigen Basen bekannt. Sie dürften vor allem auch als Bausteine der Phosphatide in Betracht kommen.

Im Pflanzenreich sehr verbreitet ist das Betain.[4]) Es ist auch im tierischen Organismus aufgefunden worden.[5]) Es ist durch Oxydation von Cholin und auch synthetisch gewonnen worden. Es tritt nicht als Baustein der Phosphatide auf. Es hat folgende Struktur:

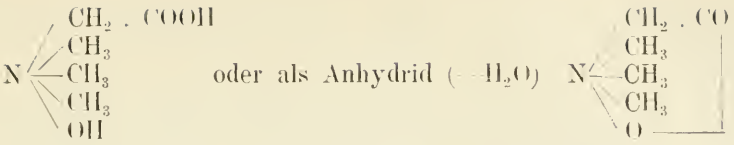
[1]) Vgl. S. 14.

[2]) *Georg Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**. 409 (1912).

[3]) So sind das aus dem Fliegenpilz gewonnene Amanitin und das aus Birkensamen isolierte Fagin nichts weiter als gewöhnliches Cholin.

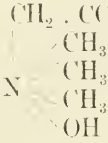
[4]) Es ist von *Husemann* und *Marmé* im Bocksdorn entdeckt worden. *Liebigs* Annalen. Sup. **2**. 283 (1863); **3**. 245 (1864). — Vgl. auch *Scheibler:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **2**. 292 (1869); **3**. 155 (1870). — *E. Schulze* und *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**. 53 (1912).

[5]) *Brieger:* Die Ptomaine. Berlin 1885/86. — *Ackermann* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. Nahrungs- u. Genußmittel. **14**. 687 (1907). — *Suwa: Pflügers* Archiv. **78** 421 (1909). — *M. Henze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 253 (1911). — *Dr. Wright Wilson:* Journ. of biol. Chem. **18**. 17 (1914).



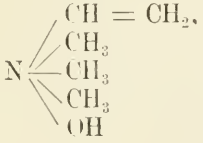
Das Betain steht in naher Beziehung zu einer Aminosäure, nämlich zum Glykokoll = Aminoessigsäure:

Führen wir in die NH_2-Gruppe, Aminogruppe genannt, Methylgruppen ein, dann erhalten wir Betain:



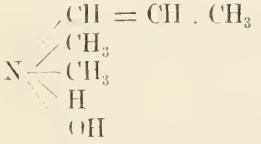
Wir werden, nachdem wir die Aminosäuren kennen gelernt haben, eine ganze Anzahl von betainartigen Verbindungen zu besprechen haben, die wir uns durch erschöpfende Methylierung der Aminogruppe der genannten Säuren entstanden denken können. Wir stoßen mit dieser Feststellung auf eine Wechselbeziehung zwischen Verbindungen vom Charakter des Betains und mancher Aminosäuren.

Aus Gehirn und Blut isolierte *Liebreich*[1]) eine Verbindung der Zusammensetzung eines Trimethyl-vinylammoniumhydroxydes. Sie wurde Neurin genannt:



Man kann es sich aus Cholin durch Dehydratation entstanden denken. *Gulewitsch*[2]) bestreitet das Vorkommen dieser Verbindung im Gehirn. Dagegen soll sie in Nebennieren enthalten sein.[3]) Neurin entsteht bei der Einwirkung von Bakterien auf Cholin.[4])

Aus Hefezellen ist eine Verbindung der Struktur eines Dimethylpropenylamins:



[1]) *O. Liebreich: Liebigs* Annalen. **134**. 29 (1865).
[2]) *W. Gulewitsch:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**. 50 (1899).
[3]) *A. Lohmann:* Zeitschr. f. Biol. **56**. 1 (1911).
[4]) *E. Schmidt:* Arch. d. Pharmazie. **229**. 481 (1891). — *A. Ruckert:* Ebenda. **264**. 676 (1909).

isoliert worden. Sie hat den Namen Asehamin[1]) erhalten. Ob sie ein Baustein von Phosphatiden ist oder aber für sich vorkommt, ist noch unaufgeklärt.

Viel umstritten ist ein aus dem Fliegenpilz, Amanita muscaria, isolierter Körper, Muskarin genannt.[2]) Es ist durch neuere Versuche immer zweifelhafter geworden[3]), ob eine Verbindung der beschriebenen Art und mit der ihr zugeschriebenen Wirkung auf das Herz — sie bewirkt Stillstand in Diastole — im Fliegenpilz vorgebildet vorkommt.[4])

Nach der Ansicht vieler Forscher kommt das Lezithin in den Zellen, wenigstens zum Teil, nicht frei vor, sondern es ist mit Vertretern anderer Körperklassen verknüpft. So sind Kombinationen mit Eiweiß und Kohlehydraten beschrieben worden. Eine solche Verbindung soll z. B. das Jekorin darstellen. Es ist dies ein Produkt, das von *Drechsel*[5]) zunächst aus der Leber gewonnen und bald aus den verschiedensten Organen isoliert wurde. Da nun das Lezithin selbst noch nicht in kristallisiertem Zustande isoliert werden konnte, und ferner seine Konstitution noch nicht über jedem Zweifel erhaben feststeht, erübrigt es sich, die Frage zu besprechen, ob sogenannte Lezithide, d. h. Kombinationen von Lezithin mit anderen Verbindungen vorkommen. Sie läßt sich erst dann beantworten, wenn unsere Kenntnisse über die Lezithine vollständigere sind. Vorläufig kann man immer noch den Einwand erheben, daß die beobachteten Kombinationen auf Adsorptionserscheinungen beruhen, d. h. keine chemischen Verbindungen darstellen.

Außer dem eben besprochenen Lezithin ist eine weitere Verbindung in immer nähere Beziehungen zur Gruppe der Lezithine gebracht worden, nämlich das Kephalin. Es ist von *Thudichum*[6]) im Gehirn entdeckt worden. Später wurde es auch aus Eigelb dargestellt.[7]) Es scheint nach manchen Beobachtungen ziemlich verbreitet zu sein.[8]) Kephalin enthält, wie das eigentliche Lezithin, ein Molekül Glyzeryl-phosphorsäure und zwei Moleküle Fettsäuren, und zwar Stearinsäure und Kephalinsäure. Als stickstoffhaltige Base wurde Oxäthylamin=Aminoäthylalkohol aufgefunden.[9]) Wir hätten somit eine Verbindung vor uns, die nach der gegebenen Definition als Lezithin zu bezeichnen wäre. *Levene* und *West*[10]) geben dem Kephalin folgende Formel:

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *H. Schaumann: Pflüger*s Archiv. **172**. 1 (1918).

[2]) *Schmiedeberg* und *Koppe:* Das Muskarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes. Leipzig 1869. — *E. Harnack:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **4**. 168 (1875). — *Schmiedeberg* und *Harnack:* Ebenda. **6**. 101 (1876).

[3]) Vgl. *Arthur James Ewins:* Biochem. Journ. **8**. 209 (1914). — *H. H. Dale:* J. Pharm. and experim. Ther. **6**. 147 (1914).

[4]) *Albert B. Weinhagen:* Z. f. physiol. Chemie. **105**. 249 (1919); **112**. 13 (1921).

[5]) *Drechsel:* Journ. f. prakt. Chem. **33**. 425 (1886). — Vgl. ferner S. 73.

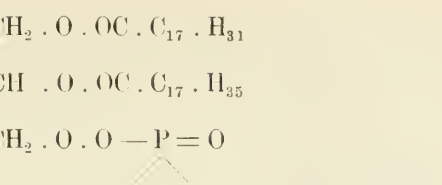
[6]) *Thudichum:* l. c.

[7]) *M. Stern* und *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 371 (1907).

[8]) *Koch* und *Woods:* Journ. of Biol. Chem. **1**. 203 (1905/06). — *S. Fraenkel:* Biochem. Zeitschr. **16**. 370 (1909).

[9]) *A. Baumann:* Biochem. Zeitschr. **54**. 30 (1913). — *Montagne H. Renall:* Ebenda. **55**. 296 (1913).

[10]) *P. A. Levene* und *S. Komatsu:* J. of biol. Chem. **39**. 91 (1919). — *P. A. Levene* und *Ida P. Rolf:* Ebenda. **40**. 1 (1919). — Vgl. auch *P. A. Levene* und *C. J. West:* Journ. of Biol. Chem. **35**. 285 (1918). — Vgl. hierzu auch *Cousin:* Journ. de Pharm. et de Chim. **24**. 101 (1906); **25**. 177 (1907). — *Jakob Parnas:* Biochem. Zeit-



Noch unsicherer sind unsere Kenntnisse über eine weitere Gruppe von Substanzen, die von manchen Forschern hier untergebracht worden ist. Es sind dies die Myeline. Sie kommen im Nervengewebe und vielleicht auch in anderen Geweben (Herzmuskel) vor.[1])

Die bis jetzt besprochenen Phosphatide hatten das gemeinsam, daß in ihnen auf ein Phosphor ein Stickstoff kommt. Man hat, wie oben schon erwähnt, das Verhältnis von Phosphor zu Stickstoff vorläufig als Grundlage einer Einteilung der Phosphatide gewählt und unterscheidet:

1. Monoamino-monophosphatide: 1 N : 1 P. Hierher gehören die Lezithine[2]) und das Kephalin.

2. Monoamino-diphosphatide: 1 N : 2 P. Als ein Vertreter dieser Klasse von Verbindungen ist das aus Herzmuskel isolierte Cuorin betrachtet worden.[4]) Neuerdings wird seine Existenz bezweifelt.[5])

Weitere Monoamino-diphosphatide sind aus der Leber[6]) und aus Eigelb[7]) (Hydrolezithin und Hydrokephalin[8]) gewonnen worden.

Dann folgen 3. Diamino-monophosphatide: 2 N : 1 P. Dahin gehört das von *Thudichum* aus Gehirnsubstanz abgeschiedene Sphingomyelin. Dieses Phosphatid kristallisiert aus Alkohol in Nadeln. Bei seiner Spaltung wurden Phosphorsäure, Cholin, Sphingosin, Lignozerinsäure, $CH_3 . (CH_2)_{22} . COOH$, und eine noch nicht erkannte Säure erhalten.[9])

Ein ganz ähnliches Phosphatid hat *Erlandsen*[10]) aus Muskeln abgetrennt. Es enthält Glyzeryl-phosphorsäure, ferner soll eine Oxyfettsäure in ihm enthalten sein. Es fehlt noch die Aufklärung der stickstoffhaltigen Base.

Endlich ist aus Eigelb[11]) und ferner aus der Pankreasdrüse[12]) des Pferdes ein kristallisiertes Diaminophosphatid gewonnen worden.

---

schrift **22**. 411 (1910). — Vgl. hierzu *P. A. Levene* und *C. J. West:* J. of biol. Chem. **21**. 41 (1916). — *F. Fenger:* J. Pharm. and experim. Ther. **18**. 51 (1921).

[1]) Vgl. hierzu auch *L. Aschoff:* Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **47**. 1 (1909).

[2]) Vgl. auch *P. A. Levene* und *Ida P. Rolf:* The J. of biol. chem. **46**. 353 (1921).

[4]) *A. Erlandsen:* Undersögelser voer Hjertets fosfatider. Kjöbenhavn 1906. — Zeitschrift. f. physiol. Chem. **51**. 71 (1907). *Hugh Mac Lean* [(Biochem. Journ. **8**. 453 (1914)] hält das Cuorin für unreines Lezithin.

[5]) *P. A. Levene* und *S. Komatsu:* The J. of biol. chem. **39**. 83, 91 (1919). — *Mac Lean, Hugh* and *W. J. Griffiths:* Biochemical J. **14**. 615 (1920).

[6]) *A. Baskoff:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**. 395 (1908); **60**. 426 (1909). — Vgl. auch *P. A. Levene* und *Ingvaldsen:* The J. of biol. chem. **43**. 359 (1920).

[7]) *Mac Lean:* Ebenda. **57**. 304 (1908). — *P. A. Levene* und *Ida P. Rolf:* The J. of biol. chem. **46**. 193 (1921).

[8]) *P. A. Levene* und *C. J. West:* The J. of biol. chem. **35**. 285 (1918). — *P. A. Levene* und *S. Komatsu:* The J. of biol. chem. **39**. 83 (1919).

[9]) *P. A. Levene:* The Journ. of biol. chem. **15**. 153 (1913); **18**. 453 (1914); **24** 69, 111 (1916).

[10]) *A. Erlandsen:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. 71 (1907).

[11]) *M. Stern* und *H. Thierfelder:* Ebenda. **53**. 370 (1907).

[12]) *S. Fraenkel* und *Offer:* Biochem. Zeitschr. **26**. 53 (1910).

Wichtig ist, daß auch in der Milch ein Monoamino- und ein Diaminophosphatid gewonnen worden sind.[1])

Schließlich scheint auch ein aus Nieren dargestelltes Phosphatid[2]) hierher zu gehören.[3]) Es soll an Stelle von Glyzerin Galaktose besitzen. Bei der Hydrolyse wurden gefunden: Phosphorsäure, Cholin, Sphingosin, Fettsäuren und Galaktose.[4]) Schließlich ist ein Produkt der Klasse der Phosphatide beschrieben worden, an dessen Aufbau Lignocerinsäure und Glukosamin neben Phosphorsäure beteiligt sein soll.[5])

Eine weitere, vierte Gruppe bilden die Triamino-monophosphatide. In ihnen finden sich Stickstoff und Phosphor im Verhältnis von 3:1. Dahin wird das sogenannte Neottin[6]) gerechnet, das aus Eigelb erhalten wurde.

Endlich wäre noch 5. der Triamino-diphosphatide zu gedenken. Sie weisen das Verhältnis 3 N:2 P auf. Ein derartiges Phosphatid ist als Bestandteil der Niere[7]) beschrieben. Ferner soll das Sahidin[8]), ein Phosphatid der Gehirnsubstanz, hierher gehören.

Es ist sehr schwer zu sagen, ob dieser Art der Einteilung der Phosphatide zurzeit mehr Bedeutung als der einer vorläufigen Orientierung zukommt. Solange man nicht einmal die einzelnen Bausteine der verschiedenen Vertreter dieser Klasse von Verbindungen kennt, wird man bei der ganzen Art der Isolierung mancher der als chemische Individuen beschriebenen Körper Zweifel darüber nicht ganz unterdrücken können, ob wirklich einheitliche Substanzen zur Beobachtung gelangt sind. Aus diesen Gründen kann es nicht auffallen, wenn manche der angeführten Verbindungen — ihre Zahl ließe sich aus der Literatur noch leicht vermehren[9]) — angefochten ist. Wichtig ist jedenfalls als Wegweiser, daß man nach bestimmten Methoden aus bestimmten Organen Substanzen abscheiden kann, die das erwähnte Verhältnis von N zu P aufweisen, vorausgesetzt, daß nicht Gemenge vorliegen. Von dieser Grundlage aus werden sich sicher neue Wege finden, die uns einen klareren Einblick in die Gruppe der Phosphatide eröffnen, als es zurzeit der Fall ist. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß eine Trennung von Phosphatiden nach den Löslichkeitsverhältnissen möglich ist. Man hat in Azeton lösliche, in diesem Lösungsmittel unlösliche, dagegen in Alkohol lösliche und endlich in Azeton und Alkohol unlösliche Produkte unterschieden.[10])

Von großem Interesse ist die Feststellung, daß auch in der Pflanzenwelt sich zahlreiche, verschiedenartige Phosphatide finden.[11]) Manche scheinen sehr ähnlich gebaut zu sein, wie die entsprechenden Verbindungen

[1]) *Th. B. Osborne* und *A. J. Wakeman:* Journ. of Biol. Chem. **21**. 539 (1915).

[2]) Es ist zu Unrecht Carnaubon genannt worden. Es enthält die angenommene Carnaubasäure nicht.

[3]) *Dunham* und *Jacobson:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**. 302 (1910). — *H. Mac Lean:* Journ. of Physiol. **45**. (Proceed. physiol. Soc. 27. Juni) (1912).

[4]) *Otto Rosenheim* und *Hugh Mac Lean:* Biochem. Journ. **9**. 103 (1916).

[5]) *S. Fraenkel* und *F. Kafka:* Biochem. Zeitschr. **101**. 159 (1920).

[6]) *S. Fraenkel* und *Bufallio:* Biochem. Zeitschr. **9**. 44 (1908).

[7]) *S. Fraenkel* und *Noguéira:* Biochem. Zeitschr. **16**. 366 (1909).

[8]) *S. Fraenkel:* Biochem. Zeitschr. **24**. 268 (1910).

[9]) Vgl. z. B. *S. Fraenkel* und *L. Dimitz:* Biochem. Zeitschr. **28**. 295 (1910). — *S. Fraenkel* u. *H. Elias:* Ebenda. **28**. 320 (1910) und weitere Arbeiten in dieser Zeitschrift.

[10]) Vgl. *P. A. Levene* und *T. Ingratdsen:* The Journ. of biol. chem. **43**. 359 (1920).

[11]) Vgl. *E. Schulze* und *E. Steiger:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**. 365 (1889). — *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Ebenda. **40**. 101 (1903). — *O. Hiestand:* Inaug.-Diss. Zürich 1906. — *E. Winterstein* und *O. Hiestand:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 496.

des Tierreiches, ja in vielen Fällen ist die Übereinstimmung so groß, daß vielleicht identische Produkte vorliegen. Man muß jedoch bei derartigen Schlußfolgerungen sehr vorsichtig sein, denn selbst wenn entsprechende Eigenschaften vorliegen und die Art und Mengen der einzelnen Bausteine die gleichen sind, ist doch noch die Möglichkeit von isomeren Verbindungen gegeben.

Im Anschluß an die Phosphatide sei noch eines sehr wichtigen Produktes gedacht, das von *Liebreich*[1]) aus Gehirnsubstanz abgetrennt worden ist, nämlich des Protagons. Es findet sich in markhaltigen Nervenfasern. Es sollen jedoch auch ganz ähnliche Körper in den Blutkörperchen, den Leukozyten, Nieren, Nebennieren usw. vorkommen.[2]) Es ist noch unklar, welche Stellung diese Klasse von Substanzen zu den Phosphatiden hat, ja es ist noch umstritten, ob die als Protagone bezeichneten Substanzen einheitliche Verbindungen darstellen. Es fehlt nicht an Forschern, die der Meinung sind, daß das Protagon ein Gemisch von ganz verschiedenen Komplexen darstellt.[3]) Das Protagon aus Gehirnsubstanz ist in Kristallform erhalten worden. Es enthält die Elemente C, H, O, N, P und S. Beim Kochen mit Barytwasser erhielt man charakteristische Bausteine der Lezithine, nämlich Fettsäuren, Glyzeryl-phophorsäure und Cholin. Daneben treten als neuer Bestandteil die sogenannten Zerebroside in einer Menge von ca. 35% des Ausgangsmateriales auf. In welcher Form der Schwefel gebunden ist, ist noch unklar.

Die Zerebroside enthalten keinen Phosphor und Schwefel. Sie sind stickstoffhaltig. Es sind zwei Vertreter dieser Klasse von Verbindungen bekannt, nämlich das Phrenosin bzw. Zerebron[4]) und das Kerasin.[5]) Beide sind sich sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich hauptsächlich durch ihr optisches Verhalten. Sie finden sich nicht nur im Nervengewebe, man hat sie vielmehr auch in der Nebenniere, der Leber, im Eigelb usw. angetroffen.[6]) Bei der Spaltung des Phrenosins bzw. Zerebrons, $C_{48}H_{93}NO_9$, erhielt *Thierfelder* Galaktose, Zerebronsäure und ferner die stickstoffhaltige Base Sphingosin.[7]) Die Zerebronsäure ist eine α-Oxysäure. Sie ist von *Levene* und *Jacobs*[8]) durch Oxydation in Lignozerinsäure[9]), $C_{24}H_{48}O_2 = CH_3.(CH_2)_{22}.COOH$,

(1906); **54**. 288 (1908). — *E. Winterstein:* Zeitschr. f. psychol. Chem. **58**. 500 (1909). — *E. Winterstein* und *K. Smolenski:* Ebenda. **58**. 506 (1909). — *K. Smolenski:* Ebenda. **58**. 522 (1909). — *E. Schulze* und *G. Trier:* Ebenda. **67**. 46 (1910). — *E. Schulze* und *Pfenninger:* Ebenda. **71**. 174 (1911). — *G. Trier:* Ebenda. **73**. 383 (1911). — *Vl. Njegovan:* Ebenda. **76**. 1 (1911). — *Georg Trier:* Ebenda. **86**. 407 (1913).

[1]) *Liebreich: Liebigs* Annalen. **134**. 29 (1865). — Vgl. weitere Literatur *Thudichum, Kossel, Baumstark, W. Cramer, W. J. Gies, O. Rosenheim* und *Chr. Tebb, Gamgee* und *Blankenhorn* und vor allem *Thierfelder* und *Wörner*, vgl. Biochem. Handlexikon. **3**. 250 (1911) (bearbeitet von *W. Cramer*). J. Springer. Berlin (1911).

[2]) Vgl. Literatur: Biochem. Handlexikon. **3**. 250 (1911) l. c.

[3]) Vgl. hierzu *Alex. L. Pearson:* Biochem. Journ. **8**. 616 (1914).

[4]) Früher wurden Zerebron und Phrenosin als zwei verschiedene Verbindungen geführt. Jetzt wissen wir, daß sie identisch sind.

[5]) *P. A. Levene* und *C. J. West:* The J. of Biol. Chem. **15**. 193 (1913); **31**. 635 (1917).

[6]) Vgl. u. a. *P. A. Levene* und *C. J. West:* J. of biol. Chem. **31**. 649 (1917).

[7]) Bei der Oxydation des Sphingosins wurde n-Tridecylsäure erhalten [*P. A. Levene* und *C. J. West:* The Journ. of Biol. Chem. **18**. 481 (1914)].

[8]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Journ. of Biol. Chem. **12**. 839 (1912; **18**. 477 (1914). — Vgl. auch *Otto Rosenheim:* Biochem. Journ. **10**. 142 (1917). — *Hermann Loening* und *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**. 282 (1911). — *P. A. Levene* und *C. J. West:* Journ. of Biol. Chem. **26**. 115 (1916). — *P. Brigl:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **95**. 161 (1915). — *P. A. Levene* und *F. A. Taylor:* J. of biol. Chem. **52**. 227 (1922)

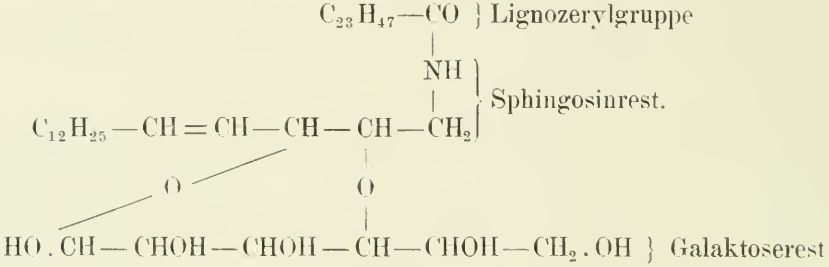
[9]) Vgl. hierzu *Meyer, Brod* und *Soyka:* Monatsh. f. Chemie **34**. 1113 (1913).

übergeführt worden. Dieser Säure sind wir schon bei der Besprechung des Sphingomyelins begegnet. Kerasin, $C_{47}H_{91}NO_8 + H_2O$[1]), besteht aus 1 Molekül Sphingosin, 1 Molekül Galaktose und 1 Molekül Lignozerinsäure.[2])

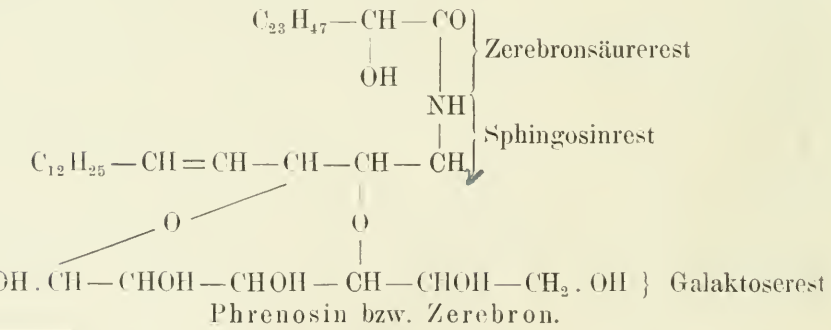
Das andere Spaltstück des Zerebrons, das Sphingosin, ist als ein ungesättigter, zweiwertiger Aminoalkohol charakterisiert worden.[3]) Es kommt ihm die Formel: $C_{17}H_{31}(OH)_2.NH_2$ zu.

Die Zerebroside können, je nach der Anordnung der einzelnen Bausteine, genau so, wie die Fette und Phosphatide, in mehreren stereoisomeren Formen vorkommen. Es können auch die einzelnen Bausteine ganz verschiedene sein. Die Galaktose ist vielleicht der einzige konstante Bestandteil der Zerebroside. Infolge ihres Gehaltes an einem Kohlehydrat können wir sie auch als Glukoside auffassen. Fettsäure und vielleicht auch die stickstoffhaltige Base können wechseln. Interessant ist, daß auch im Pflanzenreiche Substanzen angetroffen worden sind, die Beziehungen zu den Zerebrosiden zu haben scheinen.[4])

H. Thierfelder[5]) stellt sich die Konstitution des Kerasins und des Phrenosins bzw. Zerebrons, wie folgt, vor:



Kerasin.



Phrenosin bzw. Zerebron.

[1]) *Rosenheim:* Biochem. J. **10**. 142 (1916).

[2]) Vgl. hierzu *P. Brigl* und *E. Fuchs:* J. f. physiol. Chemie **119**. 280 (1922). — *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**. 35 (1913); **89**. 248 (1914); **91**. 107 (1914). — *P. A. Levene:* J. of biol. Chem. **15**. 359 (1913). — *Rosenheim:* Biochem. J. **10**. 142 (1916). — *P. A. Levene* und *F. A. Taylor:* J. of biol. Chem. **52**. 227 (1922).

[3]) *P. A. Levene* und *Jacobs:* Journ. Biol. Chem. **11**. 547 (1912). — *Otto Riesser* und *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 508 (1911). — *Karl Thomas* und *H. Thierfelder:* Ebenda. **77**. 511 (1912). — *P. A. Levene* und *C. J. West:* Journ. of Biol. Chem. **24**. 63 (1916).

[4]) *Zellner:* Monatshefte für Chemie. **32**. 133. 1057 (1911).

[5]) *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **89**. 248 (1914). — Vgl. auch *Rosenheim:* Biochem. Journ. **10**. 142 (1916).

Schließlich sei noch erwähnt, daß *Koch*[1]) und *Levene*[2]) schwefelhaltige Verbindungen aus Gehirnsubstanz gewonnen haben, die in mancher Hinsicht den Phosphatiden nahe zu stehen scheinen. Sie sind Sulfatide genannt worden. Die von *Levene* erhaltene Verbindung ist frei von Phosphorsäure.

Wenn wir auf die besprochenen Gruppen von Verbindungen zurückblicken, dann erkennen wir aus der ganzen Darstellung, daß unsere Kenntnisse noch sehr lückenhafte sind. Es unterliegt keinem Zweifel, daß vorläufig mancherlei Verbindungen zu Gruppen vereinigt worden sind, die gar nichts miteinander zu tun haben. Ferner wird sich gewiß manche bereits mit besonderem Namen belegte Verbindung als eine verunreinigte, bereits bekannte Substanz herausstellen. Es liegt in der Natur der einzelnen Verbindungen, daß die Forschung so langsam fortschreitet. Vor allem führt die leichte Zersetzlichkeit einzelner Produkte zu großen Schwierigkeiten. Sehr unangenehm machen sich endlich die sehr ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse geltend. Werden erst einmal die im Pflanzen- und Tierreich so außerordentlich verbreiteten Körper der besprochenen Gruppen genau bekannt sein, dann werden ohne Zweifel viele ungelöste Probleme über den Zellstoffwechsel wesentlich gefördert werden.

---

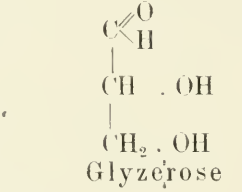
[1]) *W. Koch:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 94 (1910).
[2]) *P. A. Levene:* Journ. of Biol. Chem. **13**. 463 (1913).

Vorlesung XIV.

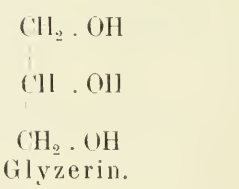
Fette. Phosphatide. Sterine.

Bildung der Fette, Phosphatide und ihrer Bausteine, sowie der Sterine im Pflanzenreich. Verhalten der Fette und Phosphatide im tierischen Organismus. Ihr Abbau im Darmkanal.

Wir haben schon bei der Besprechung der Synthese der Kohlehydrate im Pflanzenorganismus aus Kohlensäure und Wasser[1]) die Frage besprochen, ob die Bausteine der Fette als primäre Assimilationsprodukte zu betrachten sind oder aber sekundär aus bestimmten Kohlehydraten entstehen. Die Bildung des Glyzerins, sowie der mehrwertigen Alkohole überhaupt, ist leicht verständlich. Sie stehen in so nahen Beziehungen zu den Kohlehydraten, daß eine Umwandlung der einen Klasse von Stoffen in die andere und umgekehrt wohl auch der Zelle keine Schwierigkeiten bietet. Es sei in dieser Beziehung an die Glyzerose, eine Triose, erinnert.[2]) Mit ihr steht das Glyzerin in nächster Beziehung:



Glyzerose



Glyzerin.

Größere Schwierigkeiten macht die Erklärung der Synthese der Fettsäuren aus Kohlehydraten. Daß sie statthat, sehen wir z. B. in kohlehydratreichen Pflanzensamen. In diesen schwinden die Kohlehydrate mehr und mehr. An ihrer Stelle treten Fette auf. Umgekehrt kennen wir ölreiche Samen, die aus Fett Kohlehydrate bilden. Es spricht an und für sich nichts gegen die Annahme, daß die Bildung der Bausteine der Fette bei der Assimilation von Wasser und Kohlensäure durch die Chlorophyll besitzenden Pflanzenorgane über Kohlehydrate geht. Nehmen wir die Glukose als Ausgangspunkt dieser Synthese, dann ist die Möglichkeit gegeben, daß z. B. drei Traubenzuckermoleküle sich mittels der Aldehydgruppen vereinigen und darauf durch Reduktion z. B. Stearinsäure sich

[1]) Vgl. Vorlesung IV.
[2]) Vgl. S. 14. 18.

bildet.[1]) Wahrscheinlicher ist die Annahme, daß zunächst ein Abbau zu einfacheren Produkten erfolgt bzw. die Bildung der Bausteine der Fette von einfacheren Assimilationsprodukten ausgeht. Man wird auch hier an Verbindungen der Dreikohlenstoffreihe und mit ihnen in Beziehung stehenden Substanzen denken. Es sei auf die S. 137 dargestellten Zusammenhänge zwischen Methylglyoxal, Brenztraubensäure, Azetaldehyd, Essigsäure und Azetessigsäure hingewiesen.

Man kann sich auch vorstellen, daß zwei Moleküle Azetaldehyd zusammentreten[2]) und dann die Umwandlung in Buttersäure eintritt[3]):

$$\underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 . C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}} + \underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 . C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}} = \underset{\text{Aldol}}{CH_3 . CH(OH) . CH_2 . C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}}$$

$$\downarrow$$

$$\underset{\text{Buttersäure.}}{CH_3 . CH_2 . CH_2 . COOH}$$

Auch andere Aldehyde könnten in ganz entsprechender Weise verbunden werden und so zu mannigfaltigen Fettsäuren führen.[4]) Aldehyde und ferner Ketone spielen als Zwischenstufen zwischen verschiedenen Klassen von Verbindungen sicher eine große Rolle. Sie sind sehr reaktionsfähig. Vielleicht führen die Versuche von *Neuberg* u. a.[5]) über die Oxydation verschiedener Verbindungen bei Einwirkung von Licht und ferner eines Ferri- oder Uranylsalzes zu neuen Ergebnissen bei der Erforschung der Fettbildung aus Kohlehydraten in der Pflanze.[6]) Es entstehen z. B. aus Alkoholen Aldehyde, aus Säuren Aldehyde oder Ketone, und zwar findet oft gleichzeitig ein Abbau statt. Er kann jedoch auch ausbleiben. Auch Aminosäuren gehen in Aldehyde über. Sie verlieren bei dieser Umwandlung die Aminogruppe.

Bei dieser Gelegenheit sei der schon S. 131 erwähnten Art der Umwandlung von Aldehyden gedacht. Wir haben dort festgestellt, daß zwei Moleküle eines bestimmten Aldehyds unter Wasseraufnahme in ein Molekül Säure und ein Molekül Alkohol übergehen können (*Cannizzaro*sche Reaktion). *Parnas*[7]) war der erste, der auf diese Art der Umwandlung von Aldehyden in Geweben hinwies. So erhält man z. B. aus zwei Molekülen Azetaldehyd Essigsäure und Äthylalkohol:

$$\underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 . C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}} + \underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 . C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}} + H_2O = \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 . COOH} + \underset{\text{Äthylalkohol.}}{CH_3 . CH_2 . OH}$$

[1]) *Emil Fischer:* Die Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Berlin. August Hirschwald. S. 28. 1894.

[2]) Vgl. hierzu S. 131.

[3]) Vgl. hierzu *A. Magnus-Levy* und *L. F. Meyer:* Handb. d. Biochem. 4. 445 (1909). — *A. Magnus-Levy:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 365 (1902).

[4]) Vgl. hierzu auch *Ida Smedley* und *Eva Lubrzynska:* The Biochem. Journ. 7. 364 (1913). — Zentralbl. f. Physiol. 26. 915 (1913).

[5]) *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. 13. 305 (1908); 29. 279 (1910). — Vgl. auch S. 87. — Vgl. auch *Alfred Benrath:* Journ. f. prakt. Chem. (2.) 86. 336 (1912).

[6]) Vgl. auch S. 87.

[7]) *J. Parnas:* Biochem. Zeitschr. 28. 275 (1910). — Vgl. auch *Battelli* und *L. Stern:* Comp. rend. Soc. de biol. 68. 742 (1910); 69. 162 (1910). — Biochem. Zeitschrift. 29. 130 (1910).

Ein Ferment, Aldehydmutase genannt, beschleunigt den Reaktionsverlauf so stark, daß die oben erwähnte Aldolbildung nicht eintritt. Ganz besonders bedeutungsvoll ist bei dieser Reaktion, die exotherm verläuft, der Umstand, daß durch eine Hydrolyse eine Oxydation herbeigeführt wird und zugleich eine Reduktion — die Bildung der Säure entspricht der Oxydation, diejenige des Alkohols der Reduktion.

Parnas weist auf den Umstand hin, daß im Tierreich Fette und Wachse vorkommen, in denen die Fettsäure und der Alkohol den gleichen Bau und die gleiche Anzahl Kohlenstoffatome aufweisen. Es liegt nahe, anzunehmen, daß beide Komponenten aus einer gemeinsamen Verbindung, nämlich dem entsprechenden Aldehyd, hervorgegangen sind. Es sei an das Fett des Bürzeldrüsensekretes erinnert. Es enthält Oktadezylalkohol $C_{18}H_{38}O$, und Stearinsäure, $C_{18}H_{36}O_2$. Im Walrat finden sich Zetylalkohol, $C_{16}H_{34}O$, und Palmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_2$, esterartig verknüpft.

Es ist immer von Interesse, derartigen Beziehungen nachzugehen und zu prüfen, inwieweit sich aus solchen Beobachtungen Aufschlüsse über die Entstehung bestimmter Verbindungen ergeben. Vorläufig sind wir immer noch auf Schlüsse angewiesen, die der Wahrscheinlichkeit entsprechen, jedoch nicht durch lückenlose Ergebnisse gesichert sind. Bei den Pflanzen dürften die Bausteine der Fette und damit diese selbst im Prinzip auf zwei Arten entstehen, nämlich einerseits durch sekundären Umbau von andersartigen Verbindungen und andrerseits als primäre Produkte der Kohlensäure- und Wasserassimilation. Im ersteren Falle kommt insbesondere die Umwandlung von Kohlehydraten, ferner von Alkoholen und auch von Säuren verschiedener Art in Fettsäuren in Betracht. Alkohole können zu dem entsprechenden Aldehyd oxydiert werden und dieser würde dann entweder unter Aldolbildung in eine Säure verwandelt, oder aber es entstehen unter Wasseraufnahme aus zwei Molekülen des Aldehyds ein Molekül Alkohol und ein solches der entsprechenden Säure. Säuren können gleichfalls in Aldehyde übergehen oder anderweitig umgewandelt werden. Es sind jedenfalls in den meisten Fällen eingreifende Vorgänge notwendig, bis die Umwandlung in die entsprechenden Fettsäuren vollzogen ist. Manches spricht dafür, daß aus den verschiedenartigsten Verbindungen durch Ab- und Umbau zunächst eine Verbindung einfacher Konstitution gebildet wird, über die die Synthese zu Glyzerin und den Fettsäuren verläuft. Vielleicht treffen sich in diesen Verbindungen die Abbaustufen verschiedenartiger Produkte. Sie würden ein gemeinsames Durchgangsstadium für die Bildung der Bausteine der verschiedensten Körperklassen darstellen. Die gleichen Verbindungen könnten auch beim Assimilationsvorgang primär aus Kohlensäure und Wasser sich bilden.

Carl Neuberg[1]) hat, wie schon S. 129 erwähnt worden ist, noch eine andere Möglichkeit der Bildung kohlenstoffreicherer Verbindungen aus kohlenstoffärmeren entdeckt. Hefezellen vermögen z. B. Azetaldehyd in statu nascendi mit Benzaldehyd zu Phenylazetylkarbinol bzw. Phenylbrenztraubensäure zu vereinigen:

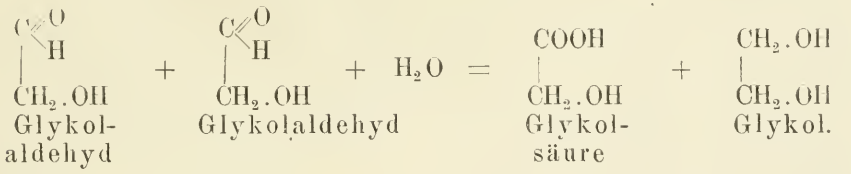
$$CH_3 . C\begin{smallmatrix}\diagup O \\ \diagdown H\end{smallmatrix} + C_6H_5 . C\begin{smallmatrix}\diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown H\end{smallmatrix} \longrightarrow CH_3 . CO . CH(OH) . C_6H_5$$

[1]) Vgl. die Literatur S. 129, Zitat [2]).

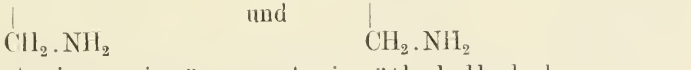
Es ist wohl möglich, daß bei der Synthese von Fettsäuren diese bisher unbekannte Art von fermentativer Verknüpfung von Kohlenstoff an Kohlenstoff eine Rolle spielt. Das in Betracht kommende Ferment ist Karboligase genannt worden.

Die Umwandlung von komplizierter gebauten Verbindungen und vor allem von Kohlehydraten in Fett wird man am besten an Samen verfolgen können. Wir kennen solche, die in großen Mengen Öl aus Zucker bereiten. Bis jetzt war es nicht möglich, Zwischenstufen in diesem Umwandlungsvorgang aufzufinden. Es scheint, daß der Traubenzucker zunächst gesättigte Fettsäuren liefert und diese dann zum Teil wenigstens in ungesättigte Verbindungen übergehen.[1])

Die Bildung der Phosphatide erfordert noch weitere Bausteine. Einmal muß Phosphorsäure zugegen sein. Diese nimmt die Pflanze in Form von Phosphaten durch die Wurzeln auf. Ferner muß die stickstoffhaltige Base gebildet werden. Wir werden bei der Besprechung der Bildung der Eiweißkörper bzw. der Aminosäuren in der Pflanze auf die Frage der Stickstoffquelle des Pflanzenorganismus eingehen. Hier sei nur erwähnt daß der Befund von Aminoäthylalkohol bei der Hydrolyse mancher Lezithinarten vielleicht den Weg anzeigt, auf dem Cholin und im Anschlusse daran Betain entstanden sind. Man könnte sich z. B. vorstellen, daß zunächst Glykolaldehyd entsteht und dieser entspechend der *Cannizzaro*schen Reaktion in Glykolsäure und Glykol übergeht[2]):



Diese beiden Verbindungen könnten dann mit Ammoniak unter Austritt von einem Molekül Wasser auf direktem oder indirektem Wege die beiden folgenden Verbindungen ergeben:



Glykokoll = Aminoessigsäure Aminoäthylalkohol.

Die erstere Verbindung ist eine Aminosäure und Baustein vieler Eiweißstoffe. Der Aminoäthylalkohol geht bei erschöpfender Methylierung in Cholin über[3]):

[1]) Vgl. z. B. *Sergius Iwanow:* Beiheft zum bot. Zentralbl. 28. 139 (1911).

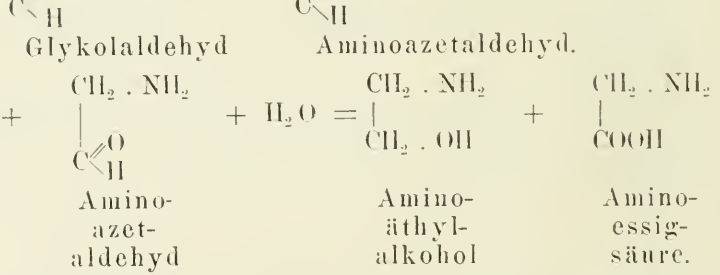
[2]) Vgl. hierzu *G. Trier:* Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lezithine. Gebrüder Bornträger. Berlin 1912.

[3]) Vgl. auch S. 244.

Die geschilderte Art der Bildung des Aminoäthylalkohols aus Glykol bereitet insofern gewisse Schwierigkeiten, als nicht ohne weiteres verständlich ist, weshalb nur eine OH-Gruppe des zweiwertigen Alkohols durch die NH_2-Gruppe ersetzt wird. *Trier* nimmt an, daß nur eine solche zur Verfügung stehe. Die andere soll nämlich durch Phosphorsäure besetzt sein. Wir hätten dann etwa den folgenden Weg der Lezithinsynthese: Kohlensäure und Wasser → Formaldehyd → Glykolaldehyd → Glykol → Phosphorsäureglykolester → Aminoäthyl-phosphorsäureester → Phosphorsäurecholinester → Diglyzerid-phosphorsäure-cholinester.

Diese Darstellung des möglichen, jedoch durchaus nicht bewiesenen Verlaufes der Lezithinsynthese gibt nur einen Weg wieder. Selbstverständlich kann z. B. zunächst der Diglyzerid-phosphorsäure-glykolester entstehen und dann erst die Einfügung der Aminogruppe einsetzen, ja *Trier* hält es für wahrscheinlich, daß zunächst das ganze Molekül des Lezithins bis auf das Cholin aufgebaut und ganz zuletzt die Aminoäthylgruppe methyliert wird, falls diese nicht, wie z. B. im Kephalin erhalten bleibt.

Schließlich sei erwähnt, daß man sich die Bildung des Aminoäthylalkohols auch, wie folgt, denken kann. Glykolaldehyd könnte direkt mit Ammoniak in Reaktion treten und Aminoazetaldehyd liefern. Dieser würde dann entsprechend der *Cannizzaro*schen Reaktion ein Molekül Aminoäthylalkohol und ein solches von Aminoessigsäure = Glykokoll liefern.



Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß aus Glykokoll = Aminoessigsäure durch Reduktion Aminoazetaldehyd erhalten worden ist.[1]) Es ist nicht unmöglich, daß auf diesem Wege sich Beziehungen von einzelnen Aminosäuren zu den Betainen und insbesondere zum Cholin ergeben.[2]) Schließlich kann auch das Serin = α-Amino-β-oxypropionsäure als Ausgangsmaterial zur Bildung von Cholin in Frage kommen (vgl. Vorlesung XXII).

Wir haben alle diese zunächst rein hypothetischen Ansichten über die Bildung des Cholins und des Lezithins deshalb hier etwas ausführlicher mitgeteilt, weil sie am besten dartun, in welcher Weise den einzelnen Vorgängen im Stoffwechsel der Pflanzen- und Tierzelle nachgeforscht wird.

[1]) *Carl Neuberg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 956 (1909). — *Emil Fischer:* Ebenda. **41**. 1019 (1908).

[2]) Vgl. auch Vorlesung XXII.

Selbstverständlich haben derartige Erörterungen über die möglichen Wege einer bestimmten Synthese nur so lange einen Wert, als sie nicht in Widerspruch mit tatsächlichen Befunden treten. Sie gleichen dem Entwurfe eines Planes, dessen Einzelheiten durch das direkte Experiment festgelegt werden müssen. Neue Versuche bringen neue Beobachtungen. Der Plan wird ergänzt und verbessert. Oft muß er schließlich so umgeändert werden, daß ein ganz neues Bild entsteht.

Mit der Besprechung der erwähnten Möglichkeiten der Synthese von Cholin in der Pflanze und wahrscheinlich in mancher Hinsicht auch im tierischen Organismus haben wir noch einen anderen Zweck verfolgt. Um in den Geist der physiologischen, mit chemischen Methoden angebahnten Forschung einzudringen, genügt es nicht, bestimmte Formeln zu kennen, man muß sich vielmehr in die ganze Denkungsweise des Chemikers vertiefen. Je mehr Wege man kennt, die zu einer bestimmten Verbindung hinführen, um so klarer wird der Einblick in den feineren Bau des einzelnen Moleküls.

Über die Entstehung der übrigen Phosphatide lassen sich zurzeit schon deshalb keine Angaben machen, weil wir ihre Zusammensetzung nicht kennen. Auch über die Synthese der Sterine in der Pflanzenzelle vermögen wir nichts auszusagen. Angedeutet sei, daß vielleicht die sogenannten Zyklosen das Bindeglied zwischen den aliphatischen und zyklischen Verbindungen darstellen.[1]) Doch sind noch viele andere Möglichkeiten gegeben.

In der Pflanzenzelle kommt den Fetten, den Sterinen und Phosphatiden ohne Zweifel im Prinzip die gleiche Bedeutung zu, wie in der tierischen Zelle. Lager von Fett finden wir bei den mitten im Stoffwechsel stehenden Organen der Pflanzen selten, wohl aber in Samen, Knollen und Früchten. Die Zellen der Pflanzen verfügen genau, wie die Tierzellen, über alle Einrichtungen, um Fette und sicher auch Phosphatide aller Art in ihre Bausteine zu zerlegen. Die Pflanze kann so ein Fett in ein anderes überführen oder die Bausteine auch anderweitig verwerten. Namentlich in fettreichen Pflanzensamen ist das Abbauvermögen von Fett genau studiert worden. Man beobachtete das Auftreten von Fettsäuren und Glyzerin. Der Umwandlung von Fett in Kohlehydrate geht diese Spaltung ebenfalls voraus. Sie erfolgt, wie *Müntz*[2]) zuerst erkannte, durch ein Ferment, Lipase genannt. Es ist überall da anzutreffen, wo Fettdepots sich finden, aber auch in jeder einzelnen Zelle. Ein sehr gut wirkendes lipolytisches Ferment ist aus Rizinussamen isoliert worden.[3]) Es wirkt am intensivsten bei schwach saurer Reaktion. Es ist noch unentschieden, ob die Pflanzenzellen Fett vollständig bis zu den Bausteinen abbauen, wenn solches an andere Orte übergeführt werden soll. Es ist möglich, daß nur ein Teil des Fettes gespalten wird. Sobald freie Fettsäuren gebildet sind, tritt bei Anwesenheit von Alkali Emulsion des noch ungespaltenen

[1]) Vgl. S. 48 ff.

[2]) *Müntz:* Ann. d. Chim. (4). **22**. 472 (1871). — Vgl. ferner *Schützenberger:* Internat. wissensch. Bibl. 263 (1876). — *Green:* Proc. of the Royal Soc. **48**. 370 (1890). — *W. Sigmund:* Sitzungsber. d. W. Akad. **99**. 406 (1890); **100**. 328 (1891); **101**. 549 (1892).

[3]) *W. Connstein, E. Hoyer* und *H. Wartenberg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3988 (1902). — *Connstein:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1905**. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. Berlin.

Fettes ein. Es ist denkbar, jedoch nicht scharf bewiesen, daß Fett in dieser feinsten Verteilung durch die Zellwand hindurchtritt.

Wir wollen nun zu der Frage übergehen, was mit den Fetten geschieht, ehe sie im tierischen Organismus den Körperzellen zugeführt werden. Das Verhalten der Phosphatide und Sterine im tierischen Organismus werden wir für sich besprechen. Die mit der Nahrung aufgenommenen Fette werden in der Mundhöhle chemisch nicht verändert. Der Speichel verfügt über keinen Stoff, der Fette zerlegen kann. Beim Kauakt wird manche Zelle zerstört und damit auch das in ihr enthaltene Fett wenigstens zum Teil freigelegt. Im übrigen kommen die Fette unverändert in den Magen. Während man in früherer Zeit annahm, daß im Magensaft ein Ferment enthalten sei, das Fette spalten kann, war man in neuerer Zeit geneigt, diesem jede Fähigkeit, Angehörige der Fettreihe zu zerlegen, abzusprechen. Diese Anschauung erhielt durch die folgende, interessante Beobachtung von *Boldyreff*[1]) eine Stütze. Er fand, daß bei fettreicher Nahrung Inhalt des Duodenums — also Chymus vermischt mit den Sekreten des Duodenums — Darm- und Pankreassaft und Galle — in den Magen zurücksteigt.[2]) Wir werden nun gleich erfahren, daß die beiden ersten der erwähnten Sekrete Lipase enthalten. Damit schienen nun die Befunde jener Forscher, die im Magensaft ein fettspaltendes Ferment gefunden hatten, erklärt. Sie hatten offenbar übersehen, daß sie Darmlipase in Händen hatten und nicht ein dem Magen selbst zukommendes Ferment. Andere Forscher, die jedes Fettspaltungsvermögen des Magensaftes vermißten, hatten dagegen das reine, nicht mit Duodenalinhalt vermischte Sekret des Magens untersucht. Mit dieser Schlußfolgerung schien das Problem des Vorkommens von Lipase im Magensaft endgültig gelöst zu sein. Bald tauchten jedoch große Bedenken auf. *Laqueur*[3]) und *Davidsohn*[4]) haben nämlich nachgewiesen, daß die Lipase des Magens andere Eigenschaften zeigt, als das entsprechende Ferment des Darm- und Pankreassaftes. Die Lipase wird von den sie bildenden Zellen, wie offenbar alle Fermente, nicht in aktiver Form abgegeben. Es muß erst noch ein weiterer Stoff auf die Fermentvorstufe einwirken, bevor das Ferment seine Wirksamkeit erlangt. Wir werden gleich erfahren, daß das sogenannte Lipasezymogen, die Vorstufe der Lipase, der Pankreasdrüse und der Drüschen der Dünndarmschleimhaut durch Galle aktiviert wird. Die Lipase des Magens läßt sich jedoch durch sie nicht in die wirksame Stufe überführen.[5]) Ferner ist besonders in neuerer Zeit einwandfrei gezeigt worden, daß Magensaft, bei dem jede Beimischung von Duodenalinhalt ausgeschlossen war,

---

[1]) *W. Boldyreff: Pflügers* Archiv. **121**. 13 (1917). — Vgl. auch *J. Boas:* Zentralblatt f. klin. Med. **10**. 97 (1889); **17**. 155 (1890). — *Ch. Contejean:* Arch. de physiol. norm. et pathol. **26**. 125 (1898). — *Emil Abderhalden* und *Florentin Medigreceanu:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**. 317 (1908). — *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Ebenda. **59**. 230 (1909).

[2]) Durch eine fettreiche Nahrung (Ölfrühstück) kann man auch beim Menschen Duodenalinhalt in den Magen „locken" und ihn dann zu diagnostischen Zwecken ausheben. Ob nur fettreiche Nahrung die Antiperistaltik bewirkt, ist noch strittig.

[3]) *E. Laqueur: Hofmeisters* Beiträge. **8**. 215 (1906).

[4]) *Heinrich Davidsohn:* Biochem. Zeitschr. **49**. 249 (1913).

[5]) Vgl. auch *M. Takata:* The Tohoku J. of experim. Med. **2** 209 (1921)

auch Fette spaltet.[1]) Allerdings erhält man nur dann eine umfassendere Verseifung von solchen, wenn sie emulgiert sind. Je feiner die Emulsion ist und eine je größere Oberfläche durch sie erzeugt wird, um so rascher erfolgt der Abbau des Fettes. Die Angabe, daß die Magenlipase Fett überhaupt nur dann spalten kann, wenn eine Emulsion zugegen ist, dürfte wohl kaum den Tatsachen entsprechen. Es ist nicht einzusehen, weshalb die aktive Lipase nicht auch nicht emulgiertes Fett angreifen kann. Sie vermag nur nicht in die groben Fettmassen einzudringen, und so bleibt ihre Wirkung eine sehr beschränkte. Ist jedoch eine Emulsion zugegen, dann bieten sich der Lipase ungezählte Angriffsstellen. Es scheint, daß während der Säuglingsperiode die Magenlipase eine bedeutsamere Rolle spielt, als später. In der Milch ist das Fett in feiner Emulsion vorhanden und damit ausgiebig angreifbar. In dieser Hinsicht ist ganz besonders bedeutungsvoll, daß die Emulsion des Milchfettes bei saurer Reaktion beständig ist, während diejenige jedes anderen Fettes bei dieser aufgehoben wird. Später, wenn die Milch als Nahrung ganz wegfällt, wie bei den Tieren, oder doch stark zurücktritt, wie beim Menschen, verliert offenbar die Fettverdauung im Magen viel an Bedeutung.

Jedenfalls dürfen wir es nach den erwähnten Ergebnissen als sicher festgestellt betrachten, daß die Magenschleimhaut eine Lipase abgibt. Sie ist ohne Zweifel anderer Art als das im Darmkanal auftretende, fettspaltende Ferment. Dieser Punkt ist bei den Untersuchungen über die Magenlipase viel zu wenig berücksichtigt worden. Es wäre auch denkbar, daß die Magenlipase nur auf bestimmte Fettarten, z. B. die Milchfette, eingestellt ist, und durch diesen Umstand manche sich widersprechende Angaben über das Vorhandensein einer Magenlipase bedingt sind, doch ist diese Annahme nicht sehr wahrscheinlich, weil bei den Fette spaltenden Fermente eine Einstellung auf feinere Strukturverhältnisse zu fehlen scheint.[2])

Das Fett wird im Magen stets nur teilweise gespalten. Auch wenn der Duodenalinhalt in ihn zurücksteigt und unter günstigen Bedingungen in ihm eine eigentlich dem Darme zugehörende Verdauung einsetzt, wird es wohl nie zu einer umfangreicheren Spaltung der Fette im Magen kommen. Unter normalen Verhältnissen spielt die Fettverdauung im Magen sicher eine nur unbedeutende Rolle. Sie setzt erst im Duodenum und dann im übrigen Darme in großem Umfange ein. Zunächst unterliegen die Fette einer physikalischen Umwandlung. Es tritt Zerstäubung in feinste Tröpfchen, Bildung einer Emulsion, ein. Die Bedingungen zu ihrer Entstehung sind im Darmkanal sehr günstige. Die Anwesenheit von Alkali im Darm- und Pankreassaft und das Vorhandensein von freien Fettsäuren bewirken die Entstehung von Seifen. Das Alkali ist zum großen Teil als Karbonat zugegen. Bei der Bindung des Alkalis an Fettsäuren

[1]) Vgl. zu dieser ganzen Frage: *Marcet:* The medical Times. 210 (1858). — *Cash:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 323 (1880). — *Ogata:* Ebenda. 515 (1881). — *F. Volhard:* Zeitschr. f. klin. Med. **42**. 414 (1900). — *Adolf Zinsser: Hofmeisters* Beiträge. **7**. 31 (1905). — *Albert Fromme:* Ebenda. **7**. 51 (1905). — *S. Levites:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**. 273 (1906). — *E. S. London:* Ebenda. **50**. 125 (1906). — *J. P. Sedgwick:* Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. **44**. 194 (1906). — *J. Ibrahim* und *P. Kopeć:* Zeitschr. f. Biol. **53**. 201 (1910). — *S. v. Pesthy:* Biochem. Zeitschr. **34**. 147 (1911). — *Heinrich Davidsohn:* Biochem. Zeitschr. **49**. 249 (1913).

[2]) Vgl. z. B. *Emil Abderhalden* und *A. Weil:* Fermentforschung. **4**. 76 (1921).

wird die Kohlensäure frei. Sie unterstützt beim Entweichen das Zerstäuben der Fetttröpfchen, indem sie solche zerschlägt. Was die freien Fettsäuren anbetrifft, so finden sich solche wohl stets in den Fettgemischen der Nahrung. Ferner können sie auch bei der Spaltung von Fett im Magen entstanden sein. Die Fettverdauung im Darmkanal würde auf diese Weise durch die im Magen eingeleitete Fettspaltung wirksam unterstützt. Vielleicht liegt in diesem Punkte eine ganz wesentliche Bedeutung der Magenlipase.

Durch die Emulgierung der Fette wird eine starke Oberflächenvergrößerung bewirkt. Jeder größere Fetttropfen zerfällt in Tausende von kleinsten Tröpfchen. Auf diese Weise ist die Möglichkeit gegeben, daß die Lipase rasch die einzelnen Fetteilchen zerlegen kann. Es bietet sich ihr in jedem einzelnen Tröpfchen eine Angriffsmöglichkeit, Die Lipase entstammt, wie schon wiederholt erwähnt wurde. der Pankreasdrüse und ferner den Drüschen der Darmwand. Die Pankreaslipase ist von *Claude Bernard*[1]) entdeckt worden, nachdem schon vor ihm *Eberle*[2]) beobachtet hatte, daß sich Fette bei Zusatz von Pankreasgewebe in eine Emulsion überführen lassen. *Bernard* bewies, daß die Bildung der Emulsion nichts der Pankreasdrüse Eigentümliches ist. Er beobachtete, daß die Anwesenheit einer Spur von Seifen genügt, um beim Schütteln von Fetten mit Wasser eine Emulsion zu erzeugen. Das Wesentliche der Wirkung des Sekretes der Pankreasdrüse ist die Bildung von freien Fettsäuren und von Glyzerin aus Neutralfetten. Die Bildung dieser Spaltprodukte kommt der Lipase zu. *Boldyreff*[3]) bewies das Vorkommen eines Fette spaltenden Fermentes im Darmsaft.

Die Vorstufe der Lipase wird, wie schon erwähnt, durch Galle aktiviert. *Fürth* und *Schütz*[4]) bewiesen, daß die Gallensäuren das hierbei wirksame Prinzip darstellen. Diese Beobachtungen machen es verständlich, weshalb die Fettverdauung so stark beeinträchtigt ist, wenn aus irgend einem Grunde der Zufluß der Galle zum Darme behindert wird. Die Lipase ist dann nur als Vorstufe zugegen und kann nicht in die aktive Form übergeführt werden.

Wenn wir außerhalb des tierischen Organismus Pankreas- oder Darmsaft auf fein emulgiertes Fett einwirken lassen, dann können wir nach einiger Zeit den Nachweis führen, daß es zum großen Teil in seine Bausteine zerlegt ist. Eine vollständige Spaltung tritt nicht ein. Als Grund dieser Erscheinung könnte einmal eine hemmende Wirkung der sich bildenden Abbaustufen auf die Fermenthydrolyse in Betracht kommen. Sicher bewiesen ist, daß sich schließlich zwischen Ferment und den Spaltprodukten, wenn diese eine gewisse Konzentration erreicht haben, ein Gleichgewicht herstellt. Wird dieses durch Zusatz von Fettsäuren und Glyzerin so verschoben, daß die Konzentration an Spalt-

[1]) *Claude Bernard:* Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique. Paris 1856.

[2]) *Eberle:* Physiologie der Verdauung. Würzburg 1834.

[3]) *W. Boldyreff:* Zentralbl. f. Physiol. 18. 460 (1905); Zeitschr. f. physiol. Chemie. 50. 394 (1907).

[4]) *O. v. Fürth* und *J. Schütz; Hofmeisters* Beiträge. 9. 28 (1906). — Vgl. auch *R. Magnus:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 48. 373 (1906). — *Emil F. Terroine:* Biochem. Zeitschr. 23. 404 (1910).

produkten erhöht wird, dann bewirkt die Lipase eine Synthese von Fett, d. h. die Lipase vollzieht nunmehr den umgekehrten Vorgang.[1]) Man hat aus den Beobachtungen über die Fettspaltung im Reagenzglas den Schluß ziehen wollen, daß auch im Darmkanal der Abbau der Fette kein vollständiger sein könne. Er ist jedoch keineswegs berechtigt, denn es kommt im Darmkanal nie zu einem solchen Gleichgewicht, weil einerseits die sich bildenden Spaltprodukte fortwährend durch Resorption entfernt werden, und ferner immer wieder neue Lipase zugeführt werden kann. Theoretisch ist die Zerlegung der Fette in Glyzerin und Fettsäuren im Darmkanal sehr wohl möglich. Es kämen dann nur die Bausteine der Fette, die Fettsäuren bzw. Seifen und der Alkohol, meistens Glyzerin, zur Resorption. Wir hätten in diesem Falle ganz entsprechende Verhältnisse vor uns, wie bei den zusammengesetzten Kohlehydraten. Leider läßt sich die Frage nach dem Umfang des Abbaus der Fette im Darmkanal nicht exakt beantworten. Es liegen genau die gleichen Schwierigkeiten vor, wie wir sie bei der Besprechung der Verdauung der Polysaccharide im Darmkanal schon hervorgehoben haben. Die Untersuchung des Darminhaltes ergibt stets neben den Bausteinen der Fette auch diese selbst.

Es stehen sich zurzeit zwei Ansichten gegenüber. Nach der einen Annahme wird das gesamte Fett vor der Aufnahme in seine Bausteine zerlegt.[2]) Andere Forscher dagegen glauben, daß nur ein relativ kleiner Teil des Fettes gespalten wird. Der Rest soll in Form feinster Tröpfchen direkt zur Resorption gelangen.[3]) Für beide Ansichten sind mit Hilfe verschiedener Methoden Unterlagen beigebracht worden. Es ist nicht geglückt, die eine oder die andere Meinung in exakter Weise ganz zu widerlegen, wohl aber sind so viele Ergebnisse bekannt geworden, die für eine jedenfalls sehr weitgehende bis vollständige Spaltung der Fette sprechen, daß wir eine solche als höchst wahrscheinlich vorhanden annehmen dürfen.

Die Vorstellung der Aufnahme von Fetttröpfchen erweckt zunächst aus folgendem Grunde Bedenken: Beim Abbau der Polysaccharide und der Eiweißstoffe entstehen schon sehr frühzeitig wasserlösliche Produkte, die leicht durch tierische Membranen diffundieren. Es wäre an und für sich wohl möglich, daß die Resorption wenigstens zum Teil schon bei noch zusammengesetzten Abbaustufen einsetzen und der weitere Abbau je nach Bedarf in der Darmwand oder in den Geweben sich vollziehen würde. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß dies im allgemeinen nicht der Fall ist. Der Abbau geht im wesentlichen bis zu den Bausteinen. Es sei in dieser Hinsicht noch ganz besonders an das Verhalten des im Wasser relativ leicht löslichen Rohrzuckers erinnert. Er ist weder in der Darmwand noch jenseits derselben anzutreffen. Bei den Fetten liegen die Verhältnisse ganz anders. Sie sind in Wasser unlöslich. Wir kennen auch keine Zwischenstufen eines teilweisen Abbaus, die im Wasser löslich und daher diffun-

[1]) Vgl. *J. H. Kastle* und *A. S. Loevenhart:* Amer. Chem. Journ. **24**. 391 (1900); **26**. 533 (1901). — *Hanriot:* C. r. de la soc. biol. **53**. 70 (1901). — *Henri Potterin:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **136**. 1152 (1903) und **138**. 378 (104).

[2]) Vgl. z. B. *I. Munk: Virchows* Archiv. **95**. 407 (1884). — *O. Frank:* Zeitschr. f. Biol. **36**. 568 (1898). — *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **80**. 111 (1900); **81**. 375 (1900); **82**. 303 (1900); **85**. 1 (1901); **86**. 211(1902).

[3]) Vgl. hierzu z. B. *S. Exner: Pflügers* Archiv. **84**. 628 (1901).

dierbar sind. Die Frage spitzt sich somit hier, wie folgt, zu. Können die Zellen der Darmwand in Wasser unlösliche Stoffe aufnehmen, oder ist ihnen diese Möglichkeit versagt? Nun wandern Bakterien durch die Darmwand durch, jedoch nur dann, wenn eine anatomische Veränderung infolge einer Schädigung der Epithelschicht der Darmwand vorhanden ist. Ferner ist behauptet worden, daß Stärkekörner die Darmwand direkt passieren können, doch ist diesen Ergebnissen immer wieder widersprochen worden.[1]) Immerhin bleibt zunächst die Möglichkeit bestehen, daß feinste Fetttröpfchen die Epithelzellen der Darmschleimhaut durchwandern können. Wäre dies der Fall, dann wäre allerdings nicht ohne weiteres einzusehen, weshalb, wie die direkte Beobachtung ergibt, stets ein sehr beträchtlicher Teil des Fettes sich im Darminhalt in gespaltener Form nachweisen läßt. Unter der Voraussetzung, daß Fetttröpfchen die Darmzellen direkt durchdringen können, erscheint die Bedeutung der Lipase darauf beschränkt, etwas freie Fettsäuren zu erzeugen, um die Emulgierung des Fettes in Gang zu bringen. Je rascher ein Fett aufgenommen würde, ein um so kleinerer Teil würde der Verseifung unterliegen. Schließlich sei noch bemerkt, daß man auch daran gedacht hat, daß Leukozyten bei dem Fetttransport eine Rolle spielen. Sie sollen aus der Darmwand auswandern, sich mit Fett beladen und dann wieder in sie zurückkehren.[2]) Diese Vorstellung hat wenig Anklang gefunden. Sie bedarf dringend der Nachprüfung.

Nun haben wir bei der Besprechung der Verdauung der Kohlehydrate und insbesondere der Disaccharide hervorgehoben, daß sie offenbar nicht nur den Zweck hat, Substanzen, die nicht durch tierische Membranen diffundieren können, in solche zu verwandeln, die diese Eigenschaft besitzen, sondern es wird durch den Abbau die spezifische Struktur der aus mehreren Bausteinen aufgebauten Verbindungen vernichtet und so den Körperzellen ein Baumaterial geboten, das keine besonderen, von Fall zu Fall wechselnden Eigentümlichkeiten mehr besitzt. Sollten vielleicht bei den Fetten entsprechende Verhältnisse vorliegen? In der Tat ist die Möglichkeit durchaus gegeben, wenn auch noch nicht streng genug bewiesen, daß die Fette der einzelnen Zellarten nicht allein durch das Mischungsverhältnis, in dem die einzelnen Fettarten sich vorfinden, sondern in weitgehender Weise auch durch die Art ihrer Zusammensetzung charakterisiert sind. In diesem Falle wäre es verständlich, wenn die Fette vollständig in die indifferenten Bausteine zerlegt würden. Es bleibt jedoch die Möglichkeit, daß der Umbau sich erst in der Zelle vollzieht. Die einzelnen Fette und insbesondere die Glyzeride, die ja die Hauptrolle spielen, sind unter sich in ihren Eigenschaften recht ähnlich. Sie haben auch alle einen gleichen Bau. Sie stellen Ester dar. Die Art der Bindung zwischen den Fettsäuren und den Alkoholgruppen ist stets die gleiche. Es handelt sich somit bei den Fetten nicht um jene Mannigfaltigkeit der Bindungsarten und damit der Struktur, wie wir sie bei den Polysacchariden angetroffen haben. Es kommen diese einfacheren Verhältnisse ganz offenbar auch in den Beziehungen zwischen den Fetten und dem auf sie einge-

[1]) *Fritz Verzár:* Biochem. Zeitschr. **34**. 86 (1911). — *J. Voigt:* Ebenda. **36**. 397 (1911).

[2]) Vgl. hierzu *A. Wiedersheim:* Festschr. d. 56. Vers. deutscher Naturf. und Ärzte zu Freiberg 1883. — *Prausse:* Archiv f. wissensch. und prakt. Tierheilkunde. **11**. 1 (1885).

stellten Ferment zum Ausdruck. Es handelt sich stets um den gleichen Vorgang: Lösung der esterartigen Bindung zwischen je einer Alkoholgruppe und einer Fettsäure. Es genügt offenbar eine Art von Fermenten, die Lipase, um die in Betracht kommenden Glyzeride zu spalten.[1]) Sie ist nicht spezifisch auf bestimmte Strukturverhältnisse eingestellt.[2]) Es würde somit das Erscheinen von ganz verschiedenartigen Fetten in den Körperzellen an sie keine unlösbaren Aufgaben stellen. Sie können mit der Lipase, die sie besitzen, in allen Fällen auskommen. Bei den Kohlehydraten liegen in dieser Hinsicht die Verhältnisse ganz anders. Den Körperzellen fehlt die Möglichkeit, z. B. Rohrzucker oder Milchzucker zu spalten, weil ihnen die auf diese Produkte eingestellten Fermente fehlen. Die Zerlegung dieser Verbindungen in ihre Bausteine ist ein für allemal in den Darmkanal verlegt. Aus all den angeführten Gründen ist es verständlich, weshalb die Frage der Resorption und des Transportes von ungespaltenem Fett trotz zahlreicher Untersuchungen immer noch eine unentschiedene ist.

Eine weitere große Schwierigkeit in der Beurteilung des Umfanges des Fettabbaues im Darmkanal bereitet die Beobachtung, daß bald nach Beginn der Fettverdauung in den Darmepithelien Neutralfett nachweisbar ist.[3]) Diejenigen Forscher, die geneigt sind, eine direkte Aufnahme von Fetttröpfchen anzunehmen, halten das in den Darmepithelien feststellbare Fett für unverändertes Nahrungsfett. Jene Autoren jedoch, die eine Spaltung der Fette in Glyzerin und Fettsäuren als unerläßliche Vorbedingung der Resorption betrachten, nehmen an, daß diese Bausteine bereits in der Darmwand wieder zu Fett zusammengefügt werden. Nach einer fettreichen Mahlzeit können wir das Fett direkt im Blute beobachten. Das Blutplasma erscheint milchig getrübt. Beim Stehen setzt solches Blut oft eine Fettschicht ab. Ferner läßt sich das Auftreten von Fetten in der Blutbahn in schönster Weise mittels des Ultramikroskops verfolgen. Dieses beruht auf dem gleichen Prinzip, mit Hilfe dessen wir feinste Stäubchen in der Luft durch Einfallen von Lichtstrahlen in einen dunklen Raum sichtbar machen können. Man hat die kleinen Fetteilchen Hämokonien genannt.[4])

Es fragt sich nun, wie das synthetisch aufgebaute, bzw. nach der anderen Annahme direkt resorbierte Nahrungsfett aus den Zellen der Darmwand herauskommt, und wie es schließlich in die Blutbahn gelangt. Findet auch wieder eine Spaltung in Fettsäuren und Glyzerin statt, oder wandern die feinen Fetttröpfchen durch die Zellwand? Es ist dies eine sehr schwierig zu beantwortende Frage. Anerkennt man, daß feinste Fetttröpfchen die Zellwand durchwandern können, dann ist nicht recht verständlich, weshalb a priori verneint wird, daß die Darmepithelzellen Nahrungsfett in feinster Emulsion aufnehmen können.

[1]) Vgl. hierzu u. a. *L. Morel* und *E. Terroine:* C. r. de l'Acad. d. Sciences. 19. Juli 1909. — *K. George Falk:* Journ. of the Amer. Chem. Soc. **35**. 601 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Egon Eichwald:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **47**. 1856, 2880 (1914); **48**. 113, 1847 (1915).

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Arthur Weil:* Fermentforschung. **4**. 76 (1921).

[3]) *Noll: Pflügers* Arch. **136**. 208 (1910).

[4]) *Alfred Neumann:* Zentralbl. f. Physiol. **21**. (1907); **27**. 214 (1913). — *A. Kreidl* und *A. Neumann:* Sitzungsber. d. Wiener Akad. Math.-naturw. Klasse. **120**. (1911).

Es ist zurzeit ganz unmöglich, hier eine Entscheidung zu treffen. Lange Zeit glaubte man, daß die mikroskopische Verfolgung der Fettresorption und des Fetttransportes volle Klarheit über die bestehenden Verhältnisse ergeben würde. Bald wurde jedoch festgestellt, daß die Fette und Fettsäuren sich in mancher Hinsicht gegenüber vielen sogenannten Fettreagentien so ähnlich verhalten, daß es unmöglich ist, zu entscheiden, ob im einzelnen Falle Fette oder Fettsäuren zur Beobachtung kommen. Eine weitere Schwierigkeit bietet der Umstand, daß das Fett in der Zelle sich dem Nachweis ganz entziehen kann. Niemals darf aus dem negativen Ausfall von mikroskopischen Fettreaktionen der Schluß gezogen werden, daß kein Fett vorhanden ist! Ganze Lehren sind auf solchen Trugschlüssen errichtet worden!

Steht man auf dem Standpunkte, daß die Fette vor ihrer Resorption vollständig in ihre Bausteine zerlegt werden, so liegt kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß auch in den Darmepithelien das durch Synthese entstandene Fett wieder vor dem Weitertransport gespalten wird. Allerdings müßte sich dann sofort wieder eine Synthese anreihen, weil wir im Blute Fettsäuren beziehungsweise Seifen und Glyzerin höchstens in geringen Spuren auffinden, dagegen Fett in größerer Menge. Der Fettgehalt des Blutes zeigt direkte Beziehungen zur Fettaufnahme. Nun können wir jederzeit im Reagenzglas der Spaltung von Fett durch Herbeiführung der oben [1]) erwähnten Bedingungen die Synthese folgen lassen und umgekehrt nach Belieben dieser Halt gebieten und den Vorgang wieder in die Richtung der Spaltung lenken. Weshalb sollte die Zelle diese Vorgänge nicht auch in jeder Richtung beherrschen! Die Darmepithelzelle nimmt Seifen, Glyzerin und wohl auch Fettsäuren auf. Sie besitzt Lipase. Zunächst werden die Spaltprodukte angereichert. Ist eine gewisse Konzentration an ihnen erreicht, dann setzt die Synthese ein. Das gebildete Fett kann dann nach Bedarf wieder gespalten werden. Mit dieser Erklärung allein können wir uns nicht zufrieden geben. Wohl ist es denkbar, daß durch die immer wieder zufließenden Spaltstücke des Fettes und durch eventuelle Mehrproduktion von Lipase das Gleichgewicht zwischen Ferment und Substrat immer in der gleichen Richtung verschoben wird, wir kommen jedoch nicht über die Schwierigkeit der Erklärung des ganzen Vorganges hinaus, wenn wir erwähnen, daß kurze Zeit nach der Fettaufnahme auch schon solches im Blute erscheint. Wozu dient dann die vorübergehende Synthese in der Darmwand? Diese Fragestellung bietet nur dann fast unüberwindbare Schwierigkeiten, wenn man das ganze Problem der Fettverdauung und -resorption nur qualitativ und nicht auch quantitativ verfolgt. Niemand hat bis jetzt bewiesen, daß die gesamten resorbierten Bausteine der Fette in den Darmepithelien als Neutralfett auftreten. Nichts spricht dagegen, daß der bei weitem größte Teil der resorbierten Seifen, Fettsäuren und des Glyzerins direkt durch die Zellen der Darmwand in den Körper gelangt, und zwar wird, wie wir gleich erfahren werden, in der Hauptsache die Lymphbahn eingeschlagen. In der Lymphe vollzieht sich vielleicht erst die Synthese zu Fett. Es ist leicht möglich, daß hierbei die Leukozyten eine wesentliche Rolle spielen, und insbesondere den Lymphknoten — den Mesenterialdrüsen — in dieser Hinsicht eine ganz besondere Bedeutung zukommt. Vielleicht wird nur der allergeringste Teil der resorbierten

[1]) Vgl. S. 260.

Bausteine der Fette in den Darmepithelien zurückgehalten und in Neutralfett verwandelt. Vielleicht liegt eine Regulation des Zustromes der Fettbestandteile in diesem Verhalten vor. Wir kommen somit zu dem Schlusse, daß der Befund von Neutralfett in den Darmepithelien während der Fettaufnahme der Anschauung, daß im Darmkanal die Fette vollständig gespalten werden, nicht widerspricht. Die Annahme daß schließlich alles aufgenommene Fett als solches in den Zellen der Darmwand wieder erscheint, ist unbewiesen. Es sprechen mehr Gründe dafür, daß Glyzerin, Fettsäuren und Seifen direkt den Lymphspalten zugeführt und hier Fett aus den Bausteinen gebildet wird. Ein wiederholter Ab- und Aufbau bereitet der Erklärung keine Schwierigkeiten, besonders, wenn man mit *Bayliss*[1]) der Ansicht ist, daß ein und dasselbe Ferment je nach den Konzentrationsverhältnissen bald ab-, bald aufbauen kann. Verschiebungen in den Mengenverhältnissen zwischen Ferment und Substrat kann die Zelle in mannigfacher Weise vornehmen. Einmal kann sie für bestimmte Substanzen nur in der einen Richtung, z. B. von außen nach innen durchlässig sein. Es kommt so zur Anreicherung von solchen. Auch kann die Zelle gebildete Bausteine aus zusammengesetzten Verbindungen entlassen und so ihre Konzentration fortgesetzt vermehren. Dann kann sie Produkte durch Kuppelung mit anderen Zellbestandteilen festlegen und auf diesem Wege das Konzentrationsverhältnis verändern. Endlich vermag sie bald mehr, bald weniger aktives Ferment hervorzubringen. Schließlich besteht die Möglichkeit, daß die Zelle durch Änderung der Reaktion, der Innenkonzentration usw. Fermentvorgänge bald beschleunigt, bald hemmt. Alle diese verschiedenen Maßnahmen, welche die Zellen in jedem Augenblicke in der mannigfaltigsten Weise herbeiführen können, vermögen wir im einzelnen Reagenzglasversuch nicht nachzuahmen. Unsere Versuche sind viel zu grob und in ihren Bedingungen immer ganz einseitig eingestellt. Wir können nicht genug davor warnen, die Zellvorgänge zu schematisieren und ausschließlich vom Gesichtspunkte unserer Laboratoriumserfahrungen zu beurteilen.

Aus der großen Zahl der vorliegenden Beobachtungen über den Abbau der Fette im Darmkanal, ihre Aufnahme und ihr Verhalten in der Darmwand seien einige besonders überzeugende mitgeteilt. Wir müssen dabei vorausschicken, daß das resorbierte Fett in den Lymphbahnen des Mesenteriums dem Ductus thoracicus zugeführt wird. Sein Inhalt, auch Chylus genannt, ergießt sich dann in die Vena anonyma. Dieser Umstand erleichtert in mancher Beziehung das Studium des Überganges der Fette in den tierischen Organismus. Man kann nämlich den Ductus thoracicus nach außen ableiten, indem man ihn vor seiner Einmündung in die Vena anonyma durchschneidet und dann in die Haut einnäht, oder man bringt in seiner Wand eine seitliche Öffnung, eine Fistel, an. Zu quantitativen Beobachtungen ist es unbedingt notwendig, den gesamten Inhalt des Ductus thoracicus nach außen abzuleiten.

Verfüttert man nicht Neutralfette sondern ausschließlich Fettsäuren oder Seifen, dann erscheint im Chylus Neutralfett.[2]) Dieses Ergebnis beweist, daß der tierische Organismus imstande ist, Fett

[1]) *W. M. Bayliss:* Journ. of Physiol. **46**. 236 (1913).

[2]) *Radijewski: Virchows* Archiv. **43**. 268 (1868). — *I. Munk:* Ebenda. **95**. 431 (1884). — *I. Munk* und *Rosenstein:* Ebenda. **123**. 230, 484 (1891).

aufzubauen, und zwar mußte er in diesem Falle außerdem noch das Glyzerin stellen, da dieser Alkohol nicht verfüttert wurde. Ferner wurden nüchterne Hunde teils mit Fett, teils mit einem Gemisch von Fettsäuren und Glyzerin gefüttert. Das Darmepithel zeigte das gleiche mikroskopische Bild.[1]) Ich selbst hatte oft Gelegenheit, bei Versuchen über den Ersatz der Nahrungsstoffe durch ihre Bausteine nach Eingabe von Fettsäuren und Glyzerin in den Lymphbahnen des Mesenteriums beträchtliche Mengen von Fett zu sehen.[2])

Argyris und *Frank*[3]) verfütterten Hunden Monoglyzeride, d. h. Fette, in denen das Glyzerin nur eine Fettsäuregruppe trug. Im Chylus erschienen keine Monoglyzeride, sondern Triglyzeride. Die einfachste Erklärung dieses Befundes ist die Annahme einer vollständigen Hydrolyse des Monoglyzerids zu Glyzerin und Fettsäure. Daran schloß sich dann eine Synthese von Triglyzeriden aus den gebildeten Fettsäure- und Glyzerinmolekülen. Dabei müssen von den letzteren welche unbenutzt übrig geblieben sein, weil die Fettsäuren von drei Molekülen der Monoglyzeride notwendig sind, um ein Molekül Triglyzerid zu bilden. Über den Ort der Verseifung des Monoglyzerids sagt allerdings dieser Versuch nichts aus. Sie kann sich im Darmkanal vollziehen, es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Hydrolyse erst in der Darmwand stattfindet.

Interessant ist, daß Fettsäureäthylester[4]) und -glykolester[5]), d. h. Fette, in denen an Stelle von Glyzerin Äthylalkohol bzw. der zweiwertige Alkohol Glykol zugegen ist, ganz gut ausgenutzt werden. Es wäre wichtig zu erfahren, ob nach erfolgter Aufnahme in der Darmwand auch hier Triglyzeride gebildet werden.

Bei vielen Fetten muß ohne Zweifel unter allen Umständen der Resorption eine weitgehende Spaltung vorausgehen. Es sind dies jene Verbindungen, deren Schmelzpunkt höher als die Körpertemperatur liegt. Die Bildung einer Emulsion ist nicht möglich, so lange das Fett nicht in die flüssige Form übergeführt ist. Nun wird derartiges Fett ganz gut verwertet. *I. Munk* fand z. B., daß Hammeltalg, der bei ca. 50° schmilzt, vom Hunde bis zu 90% ausgenutzt wird.[6])

Besonders interessant ist die Beobachtung, daß auch der bei 53° schmelzende Walrat zur Resorption gelangt. Daß ihr eine Zerlegung in die Bausteine vorausgehen muß, beweist die an einem Menschen mit einer Lymphfistel gemachte Beobachtung. Es trat nämlich im Chylus hauptsächlich Fett auf, an dessen Bau Palmitinsäure und Glyzerin beteiligt waren. Nun besteht der Walrat, wie wir schon früher mitgeteilt haben, aus Palmitinsäure und Zetylalkohol. Der letztere war somit durch Glyzerin ersetzt worden.

Zur Entscheidung der Frage, ob wirklich die Bildung einer feinsten Emulsion genügt, um eine Aufnahme von Fett durch die Darmwand zu

[1]) *Perewoznikoff:* Zbl. f. d. med. Wissensch. 851 (1874).

[2]) Vgl. hierzu die Literatur *Emil Abderhalden:* Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. J. Springer. Berlin 1912.

[3]) *A. Argyris* und *O. Frank:* Zeitschr. f. Biol. **59**. 143 (1912).

[4]) *O. Frank:* Zeitschr. f. Biol. **36**. 568 (1898). — *J. Müller* und *Hans Murschhauser:* Biochem. Zeitschr. **78**. 63 (1916).

[5]) *H. Heinrich Franck:* Münchener med. Wochenschr. **65**. 1216 (1918).

[6]) *Immanuel Munk: Virchows* Archiv. **80**. 10 (1880); ebenda. **95**. 407 (1884). — Vgl. auch *Arnschink:* Zeitschr. f. Biol. **26**. 434 (1890). — *O. Frank:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 308 (1894). — *Friedrich Müller:* Zeitschr. f. klin. Med. **12**. 45 (1887).

ermöglichen, sind die folgenden Versuche ausgeführt worden.[1]) Lanolin ist ein Fett, das sehr schwer verseifbar ist. Es bildet jedoch mit Wasser verrieben eine sehr feine Emulsion. Wurde eine solche einem Hunde verfüttert, dann fand man im Kot 97·5% des verabreichten Lanolins wieder, d. h. es war offenbar keine Spur von Lanolin zur Resorption gelangt. Die fehlenden 2·5% des verfütterten Fettes sind sicher auf die bei solchen Fütterungsversuchen nicht zu umgehenden Fehlerquellen zurückzuführen. Endlich hat man auch im Darmkanal hydrolysierbares Fett innig mit nicht verseifbarem vermengt, eine Emulsion bereitet und dann das Gemisch verfüttert.[2]) Es zeigte sich, daß das von Lipase spaltbare Fett resorbiert worden war, während das andere Fett — z. B. weiches Paraffin — vollständig unresorbiert blieb. Es wäre gesucht, wenn man annehmen wollte, daß die nicht durch Lipase verseifbaren Fette deshalb nicht zur Aufnahme gelangt sind, weil sie in ihrer Zusammensetzung von der der gewöhnlichen Fette abweichen. Immerhin muß auch daran gedacht werden.[3])

Im Anschluß an diese Versuche sei bemerkt, daß die Resorption der Fette um so leichter erfolgt, je niedriger sie schmelzen. Man darf jedoch diese Tatsache im Hinblick auf die mitgeteilten Beobachtungen nicht ohne weiteres im Sinne einer direkten Aufnahme von ungespaltenem Fett verwerten. Daß hoch schmelzende Fette nur sehr langsam zur Resorption gelangen, kann sehr wohl seinen Grund darin haben, daß ihr Abbau stark verlangsamt ist. Das Ferment hat keine große Angriffsfläche, während die niedrig schmelzenden Fette leicht Emulsionen bilden und auf diese Weise der Lipase eine viel größere Angriffsmöglichkeit bieten. So wird Olivenöl zu 97·7% ausgenutzt. Von den zwischen 25 und 34° schmelzenden Fettarten (Gänse-, Schweinefett) werden bis zu 97·5% aufgenommen. Vom Hammeltalg dagegen, der bei 44—51° schmilzt, werden beim Menschen nur 90 bis 91·5% resorbiert, von dem bei 53° schmelzenden Walrat gar nur 15%. Über den Umfang der Fettresorption haben *Pettenkofer* und *Voit*[4]) und *Rubner*[5]) Versuche angestellt. Erstere fanden, daß ein 35 *kg* schwerer Hund im Tage von 350 *g* Fett 98% resorbieren kann. Ebensoviel kann nach *Rubner* unter Umständen auch der menschliche Darm aufnehmen. Im allgemeinen werden jedoch nicht mehr als 100—120 *g* Fett vertragen.

Für die Annahme einer Resorption von ungespaltenem Fett schienen die folgenden Beobachtungen zu sprechen. Wie wir schon betont haben, liefert die Pankreasdrüse die Vorstufe der Lipase. Diese vermag, nachdem sie durch Gallensäuren aktiviert worden ist, Fette zu zerlegen. Dem Pankreassaft kommt noch eine weitere Bedeutung bei der Fettverdauung zu. Er führt Alkalikarbonat mit sich. Das Alkali dient zur Bildung von fettsauren Salzen (Seifen). Ihre Entstehung vermittelt das Eintreten der Emulsion. Unterbindet man nunmehr die Ausführungsgänge der Pankreasdrüse, oder entfernt man die Drüse, so findet doch

[1]) *Connstein:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 30 (1899). — *Alexander v. Fekete: Pflügers* Archiv. **139**. 211 (1911). — *W. R. Bloor:* Journ. of Biol. Chem. **15**. 105 (1913).

[2]) *V. Henriques* und *C. Hansen:* Zentralbl. f. Physiol. **14**. 313 (1900).

[3]) Es sei in dieser Hinsicht z. B. darauf hingewiesen, daß wir Farbstoffe kennen, die von bestimmten Zellen aufgenommen werden und von anderen nicht.

[4]) *Pettenkofer* und *C. Voit:* Zeitschr. f. Biol. **9**. 1 (1873).

[5]) *M. Rubner:* Zeitschr. f. Biol. **15**. 115 (1879).

noch eine Aufnahme von Fett statt.[1]) Sie ist zwar stark herabgesetzt, jedoch sicher nachweisbar. Von Milchfett wurden z. B. noch 28—53% der verabreichten Menge aufgenommen.[2]) Dieser Befund ist nicht mehr auffallend und darf nicht mehr als Beweis für eine direkte Resorption von ungespaltenem Fett angeführt werden, seitdem wir wissen, daß die kleinen Drüsen des Darmes auch Lipase absondern. Auch sie wird durch Gallensäuren aktiviert. Fällt die Pankreaslipase auch fort, so kann somit der Darmsaft immer noch Fette spalten. Erschwerend für die Fettverdauung dürfte bei Abwesenheit des Pankreassaftes — besonders bei Karnivoren — die infolge der sauren Reaktion des Chymus unzureichende Bildung einer Emulsion sein. Aus dem Magen wird nämlich beständig saurer Chymus in den Darm befördert. Unter normalen Verhältnissen wird ein erheblicher Teil der zugeführten Säure im Darm durch das Alkali des Pankreassaftes neutralisiert. Wird kein solcher sezerniert, so wird die Reaktion des Chymus im Darme länger sauer bleiben, als unter normalen Verhältnissen. Daß die saure Reaktion der Bildung einer Emulsion hinderlich ist, beweist der folgende Versuch. Übersättigt man eine Fettemulsion mit Säure, so sieht man sie allmählich verschwinden. Es treten größere Öltropfen auf, die sich an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln. Daß, wie *Teichmann*[3]) nachgewiesen hat, bei Kaninchen nach Unterbindung des Ductus pancreaticus die Fettresorption nicht wesentlich gestört ist, spricht nicht gegen die erwähnte Auffassung der Störung der Fettverdauung und -resorption nach Wegfall der Pankreassekretion. Die Sekrete des Dünndarmes der Herbivoren verfügen über größere Alkalivorräte als die der Karnivoren. Daß das Milchfett trotz des Fehlens des Pankreassaftes so ausgiebig zur Resorption gelangt, erklärt sich vielleicht aus folgendem Umstande. Wird Milch durch Lab zur Gerinnung gebracht, und dann das Gerinnsel durch Pepsin in Gegenwart von Salzsäure in Lösung gebracht, so erhält man eine sehr beständige saure Fettemulsion.

Eine bedeutungsvolle Rolle spielt bei der Fettresorption vor allem auch die Galle. Ursprünglich hat man ihr einen direkten Einfluß auf die Darmepithelien zugeschrieben. Sie sollte diese zur Resorption anreizen. Die Bedeutung der Galle beruht jedoch, wie besonders *Pflüger*[4]) betont hat, im wesentlichen auf ihrem Lösungsvermögen für Fettsäuren und Seifen. Eine Mischung von Galle und Natriumkarbonat vermag große Mengen von Stearin- und Palmitinsäure zu lösen. Die gallensauren Alkalisalze bringen viele wasserunlösliche Stoffe in Lösung.[5]) Besonders wichtig ist das Lösungsvermögen der Galle für die in Wasser so schwer löslichen Magnesia- und Kalkseifen. Bei dieser Gelegenheit wollen wir erwähnen, daß durchaus nicht alle bei der Spaltung von Fetten sich bildenden Fettsäuren als Salze im Darminhalt vorhanden zu sein

[1]) Vgl. hierzu *J. v. Mering* und *O. Minkowski:* Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **26**. 371 (1890).

[2]) *Abelmann:* Inaug.-Diss. Dorpat. 1890. — Vgl. auch *W. Sandmeyer:* Zeitschr. f. Biol. **31**. 12 (1894).

[3]) *M. Teichmann:* Inaug.-Diss. Breslau 1891.

[4]) *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **88**. 299 (1902); **88**. 431 (1902); **90**. 1 (1902). — Vgl. auch *G. Rossi:* Arch. di Fisiol. **4**. 429 (1907).

[5]) Vgl. *H. Wieland* und *H. Sorge:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **97**. 1 (1916). — Vgl. auch *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **76**. 107 (1916).

brauchen. Einmal ist es fraglich, ob in jedem Falle genügend Basen zur Bindung der Fettsäuren zugegen sind. Ferner sind die Seifen dissoziierbare Verbindungen. Man muß unter diesen Umständen stets sowohl die Löslichkeit der Seifen, als auch diejenige der Fettsäuren berücksichtigen.

Daß die Galle einen großen Einfluß auf die Resorption der Fette hat, geht aus den Versuchen von *Dastre*[1]) hervor. Er unterband beim Hund den Ductus choledochus und stellte eine Fistel zwischen Gallenblase und Dünndarmmitte her. Bei fettreicher Nahrung erwiesen sich erst die unterhalb dieser Fistel befindlichen Chylusgefäße milchig getrübt. Die Galle allein scheint bei der Fettresorption nicht ausschlaggebend zu sein, vielmehr wirkt sie mit dem Pankreassaft zusammen. Es läßt sich dieser Umstand, wie *Claude Bernard* gezeigt hat, in sehr hübscher Weise beim Kaninchen zeigen. Bei diesem mündet der Ductus choledochus etwa 10 *cm* über dem Pankreasgang in den Dünndarm ein. Zwischen den beiden Einmündungsstellen bleiben die Chylusgefäße auch bei fettreicher Nahrung klar und durchsichtig. Erst unterhalb des Eintrittes des Pankreassaftes erblickt man milchig getrübte, fetthaltige Chylusbahnen. Diese Beobachtungen ergeben ein weiteres Moment für das Verständnis der mangelhaften Fettausnützung nach Ausschaltung des Sekretes der Pankreasdrüse. Fehlen Galle und Pankreassaft, dann ist die Fettaufnahme fast völlig aufgehoben.

Aus allen diesen Beobachtungen geht hervor, daß viele Momente zusammenwirken müssen, um die Verdauung und Resorption der Fette in richtigen Bahnen zu halten. Es sind uns noch lange nicht alle diese Bedingungen genau bekannt. Es ist deshalb leicht verständlich, daß der Versuch, die Fettverdauung und -resorption in isolierten Darmschlingen zu studieren, widersprechende Resultate liefern mußte.[2]) Wir haben beim Fettabbau etwas ganz Entsprechendes vor uns, wie bei dem der Polysaccharide. Die Spaltung erfolgt sicherlich nicht plötzlich in großem Umfange, sondern es dürften auch hier die fortwährend in kleinen Mengen entstehenden Abbaustufen immer bald zur Resorption kommen, so daß keine einseitige Anhäufung irgend eines Spaltproduktes stattfindet. Man könnte auch daran denken, daß der Abbau ein stufenweiser ist und zunächst aus dem Triglyzerid ein Diglyzerid wird. Dieses könnte dann unter Verlust eines weiteren Fettsäuremoleküls in ein Monoglyzerid übergehen. Aus diesem erhielte man schließlich Glyzerin und das letzte Molekül Fettsäure. Für die Annahme eines solchen allmählichen Abbaues der Fette liegen jedoch keine Beweise vor. Sie läßt sich mittels Fetten prüfen, die optische Aktivität besitzen.

Ehe wir das Schicksal der Fette bzw. ihrer Spaltprodukte nach stattgehabter Resorption weiter verfolgen, müssen wir noch kurz die Frage erörtern, ob die Darmflora den Fetten bzw. ihren Bausteinen etwas anhaben kann. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die im Darme vorhandenen Mikroorganismen Fett spalten können. Auch sie verfügen über Lipase. Ferner können sie die Bausteine der Fette weiter zerlegen und verändern. Was aus dem Glyzerin und den einzelnen Fettsäuren wird, ist noch nicht

[1]) *A. Dastre:* Arch. de physiol. norm. et path. **22**. 315 (1890).

[2]) Vgl. hierzu z. B. *W. Croner:* Biochem. Zeitschr. **23** 97 (1909). — *Otto v. Fürth* und *Julius Schütz: Hofmeisters* Beiträge. **10**. 462 (1907).

genauer festgestellt. Jedenfalls dürfen wir bei quantitativen Versuchen über die Fettresorption die Möglichkeit einer unter besonderen Verhältnissen vielleicht ganz beträchtlichen Wegnahme von Fett und seinen Bausteinen durch die Darmflora nicht vernachlässigen.

Im Anschluß an die Fette sei kurz erwähnt, daß sehr vieles dafür spricht, daß die Phosphatide im Magendarmkanal in entsprechender Weise, wie die Fette, abgebaut werden, doch fehlt uns leider noch ein genauer Einblick in das Verhalten der verschiedenen Verbindungen dieser Körperklasse im Darmkanal. Es ist dies nicht auffallend, wenn wir daran erinnern, daß wir diese Gruppe von Stoffen erst in ihren Umrissen kennen. Überall, wo wir hinblicken, klaffen hier weite Lücken. Sobald wir über die Zusammensetzung und die Struktur von Verbindungen nicht ganz genau unterrichtet sind, verlieren wir jeden sicheren Grund bei biologischen Problemen. Etwas genauer untersucht ist das Verhalten des Lezithins gegenüber den einzelnen Verdauungssäften. Pankreassaft und Darmsaft zerlegen Lezithin[1]) in Fettsäuren und Glyzerylphosphorsäure. Auch Cholin wird frei, ob in seiner Gesamtheit, ist nicht festgestellt. Der Abbau des Lezithins braucht nicht einheitlich zu sein. Er könnte auch so verlaufen, daß Cholin z. B. an Phosphorsäure gebunden bleibt. Es läßt sich vorläufig über den Umfang der Lezithinspaltung im Darmkanal nichts aussagen. In Analogie zu den an anderen organischen Nahrungsstoffen gemachten Erfahrungen darf wohl angenommen werden, daß auch die Phosphatide bei der Verdauung in ihre Bausteine zerlegt werden. Ob dabei die Lipase bei diesem Abbau, wenigstens bei der Loslösung der Fettsäuremoleküle, mitwirkt, oder ob besondere Fermente in Frage kommen, wissen wir zurzeit nicht.

Über das Verhalten der Sterine im Magendarmkanal wissen wir wenig. Die Sterinester dürften wohl gespalten werden. Im übrigen gelangen die Sterine wohl zum größten Teil unverändert zur Resorption. In den Fäzes findet man veränderte Sterine. Das Koprosterin stammt vom Cholesterin ab und geht durch Reduktion und Umlagerung aus ihm hervor. Wahrscheinlich liegt Bakterienwirkung vor. Das in den Pferdefäzes aufgefundene Hippokoprosterin wird auf Phytosterine der Nahrung zurückgeführt.[2])

[1]) *Bokay:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 157 (1887). — *Paul Mayer:* Biochem. Zeitschr. **1**. 39 (1906). — *A. Clementi:* Atti R. Accad. dei Lincei. Roma. (5.) **28**. II. 465 (1919).

[2]) *Charles Dorée* und *J. A. Gardner:* Proc. of the royal Soc. B. 80. 212 (1908).

Vorlesung XV.

Fette. Phosphatide. Sterine.

2.

Das Verhalten der Fette, Phosphatide und Sterine im tierischen Organismus. Ihre Beteiligung am Zellstoffwechsel. Die Stoffwechselzwischen- und -endprodukte der Fette und Phosphatide und ihre Bausteine.

Wir haben aus den vorliegenden Ergebnissen verschiedenartiger Versuche den Schluß gezogen, daß die Fette und Phosphatide im Darmkanal höchstwahrscheinlich vollständig in ihre Bausteine zerlegt werden. Diese gelangen zur Resorption. Ein Teil der aufgenommenen Bausteine der Fette wird in den Darmepithelien wieder zu Neutralfett aufgebaut. Es ist mehr als fraglich, ob die Abbauprodukte des gesamten Fettes zuerst in den Epithelzellen der Darmwand halt machen, um erst dann, vielleicht nach wieder erfolgter Spaltung, weiter befördert zu werden. Es ist näher liegend, anzunehmen, daß Seifen, Fettsäuren und Glyzerin direkt durch die Zellen hindurch in die Lymphspalten übergeführt werden und hier in Neutralfett übergehen. Über das Verhalten der Phosphatide nach erfolgter Resorption der einzelnen Bausteine wissen wir nichts Sicheres. Es ist möglich, daß der Aufnahme in die Darmwand unmittelbar die Synthese folgt. Es ist jedoch sehr wohl denkbar, daß die einzelnen Bausteine den Körperzellen als solche zugeführt werden.

Wir haben bereits erwähnt, daß die Fette zum größten Teil auf dem Lymphwege zum Transport gelangen. Schon die einfache Beobachtung zeigt uns an, daß die Lymphbahnen des Mesenteriums den Fetttransport in großem Umfange übernehmen. Wenn man z. B. bei einem hungernden oder nüchternen Tiere den Dünndarm hochhebt und damit das Mesenterium anspannt, dann kann man die Lymphbahnen, auch Chylusgefäße genannt, nur schwer erkennen. Führt man jedoch den gleichen Versuch bei einem Tiere aus, das etwa 2—6 Stunden vor der Tötung eine fettreiche Nahrung erhalten hat, dann erkennt man die Chylusbahnen ohne weiteres. Sie sind ganz prall mit Fett gefüllt und sehen infolgedessen mattweiß aus.

Diese Beobachtung beweist nur, daß Fett auf dem Wege der Lymphbahnen zum Weitertransport gelangt. Sie schließt jedoch nicht aus, daß auch solches von den Pfortaderwurzeln aufgenommen wird. Es sind zwei Wege gegeben, um die Frage nach der direkten Aufnahme von Fett durch

die Blutbahn zu entscheiden. Einmal kann man das Pfortaderblut während der Fettresorption auf Fett untersuchen, und ferner läßt sich der Chylus des Ductus thoracicus aus einer Fistel sammeln und analysieren. Bei gemischtem Futter steigt die Menge des in der Zeiteinheit ausfließenden Chylus fast gar nicht an. Er zeigt nur eine auffallende Änderung seines Aussehens, wenn in der Nahrung Fett enthalten ist. Während der Chylus sonst durchscheinend ist, wird er undurchsichtig. An dieser Änderung der Beschaffenheit des Chylus sind die Fette schuld. Der Chylus enthält das Fett in feinster Emulsion. Führt man einen derartigen Versuch so aus, daß man zunächst den beim nüchternen Tiere ausfließenden Chylus auf Fett untersucht und dann nach Verabreichung einer bestimmten Fettmenge die Ductuslymphe während einer längeren Zeit sammelt und nunmehr den Mehrgehalt an Fett feststellt, dann findet man, daß die größte Menge des resorbierten Fettes den Lymphweg einschlägt.[1]) Es ist schwer, eindeutig festzustellen, ob stets auch Fett durch die Pfortaderwurzeln aufgenommen wird.[2]) Eine exakte Entscheidung dieser Fragestellung ist deshalb so schwierig, weil vom resorbierten Fett sicher etwas in der Darmwand liegen bleibt und ohne Zweifel immer auch ein allerdings kleiner Teil davon von Bakterien verändert wird. Ferner dürften auch Bestandteile der aufgenommenen Fette, ohne wieder zu Neutralfett umgewandelt zu werden, Verwendung finden. Schließlich kann auch Fett unresorbiert bleiben. Zu allen diesen Faktoren kommt noch der Umstand hinzu, daß es schwer hält, aus dem Chylus das Fett ohne Beimengungen abzuscheiden.

Es ist von großem Interesse, daß das Fett im Gegensatz zu den Kohlehydraten hauptsächlich den Lymphweg wählt. Es nimmt damit eine Sonderstellung ein. Das Fett umgeht zum großen Teil die Leber. Der Organismus hat nicht, wie bei den übrigen resorbierten Stoffen, die Möglichkeit, die aufgenommenen Fette vor dem Übergang in den großen Kreislauf einer Kontrolle durch die Leberzellen zu unterwerfen. Dieses eigentümliche Verhalten der Fette steht vielleicht mit einer Regulation der Fettzufuhr in das Blut im Zusammenhang. Bei den Kohlehydraten ist dem allgemeinen Kreislauf ein Speicher für sie vorgeschaltet, nämlich die Leber. Sie kann resorbierten Traubenzucker abfangen und so unter normalen Verhältnissen jeder größeren Überschwemmung des Blutes des großen Kreislaufes mit Zucker vorbeugen. Die Fettspeicher für die Fette liegen jedoch jenseits der Leber. Sie kann allerdings auch Fett aufnehmen, jedoch hat die Fettablagerung nach den Beobachtungen von *Rosenfeld*[3]) einen großen Einfluß auf die Glykogenspeicherung. Die Leberzellen können, wenn sie mit Fett gefüllt sind, weniger Glykogen ablagern, als sonst; ja man findet sogar oft, daß beide Produkte sich geradezu ausschließen. Fettreiche Lebern enthalten häufig gar kein Glykogen. Die Umgehung

[1]) Vgl. *I. Munk* und *Rosenstein: Virchows* Archiv. **123**. 230, 484 (1891) und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 376 (1890). — *I. Munk* und *Friedenthal:* Zentralbl. f. Physiol. **15**. 297 (1901).

[2]) Vgl. *B. G d'Errico:* Arch. di Fisiol. **4** (1908). — *H. J. Hamburger:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 554 (1900). — *Georg Jeannovics* und *Ernst P. Pick:* Wiener klin. Wochenschr. **23**. Nr. 16 (1910).

[3]) *G. Rosenfeld:* Bericht über den XIX. Kongreß für innere Medizin. (1901); Berliner klin. Wochenschr. **47**. 1268 (1910). — Vgl. auch *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **119**. 117 (1907).

der Leber durch die Fette gibt dieser bei der Glykogenablagerung in gewissem Sinne freie Hand.

Würde das Fett die Leber, ohne aufgehalten zu werden, passieren, dann könnte das Blut leicht in kürzester Zeit mit Fett überfüllt werden. Es scheint nämlich nicht rasch aus ihm abgegeben werden zu können. Der Chylusstrom dagegen ist ein langsamer. Das aufgenommene Fett fließt infolgedessen mit dem Chylus dem Blute allmählich zu. Vielleicht werden mit dem Chylus dem Blute auch in geeignetem Verhältnis Substanzen zugeführt, welche die feine Zerstäubung des Fettes auch in ihm aufrecht erhalten. Zudem kann in der Lymphe die Synthese des Fettes aus aufgenommenen Fettsäuren bzw. Seifen und Glyzerin zu Ende geführt werden. Die Fettsäuren und Seifen sind für das Blut nicht gleichgültig. Ihr Erscheinen in diesem würde zu Störungen aller Art führen. Vielleicht hängt der Transport der Fette durch die Lymphe auch mit einer weiteren Sonderstellung der Fette zusammen. Wir werden nämlich gleich erfahren, daß es leicht gelingt, Nahrungsfette als solche im tierischen Organismus zur Ablagerung zu bringen. Bei den Kohlehydraten und Eiweißstoffen ist es nicht möglich, dem Körper nicht zukommende Verbindungen unter Benützung der natürlichen Zufuhrwege in den Geweben einzulagern. So können wir, wie früher schon erwähnt wurde, weder Rohrzucker, noch Stärke im tierischen Organismus auffinden, auch wenn wir diese Substanzen lange Zeit hindurch in großen Mengen verfüttert haben. Führen wir derartige Verbindungen unter Umgehung des Darmkanals in den Körper ein, indem wir sie z. B. direkt in die Blutbahn einspritzen, dann werden sie entweder direkt durch die Niere ausgeschieden oder nachträglich in der Blutbahn noch gespalten.

Den Übertritt des Fettes in das Blut können wir bald nach der stattgehabten Resorption direkt beobachten. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß das Blutplasma bei reichlicher Fettaufnahme milchig getrübt erscheint. Oft kann man in solchen Fällen durch Zentrifugieren das Fett direkt als Rahm zur Abscheidung bringen. Ist die Fettaufnahme keine sehr große, dann können wir die feinsten Fetttröpfchen — Hämokonien — noch mittels des Ultramikroskops sehen.[1]) Neben den Neutralfetten finden wir im Blute immer auch Glyzerin.[2]) Es ist noch nicht sicher erwiesen, ob sein Vorkommen mit der Aufnahme der Fette in direktem Zusammenhang steht. Es kann ebensogut dem Zellstoffwechsel entstammen oder sich beim Übergang der Fette des Blutes in die Gewebe bilden. Interessant ist der Befund, daß der Glyzeringehalt des Blutes in engen Grenzen konstant ist.[3]) Ein Befund von Fettsäuren könnte die gleiche Ursache, wie das Vorkommen des Glyzerin haben.

Das im Blute enthaltene Fett verschwindet nach einiger Zeit aus diesem und wird dann in den Geweben angetroffen. Jede einzelne Körperzelle bedarf der Fette. Diese bilden unentbehrliche Bestandteile ihres Baues. Bald wird diese, bald jene Zelle Fett aufbauen. Andere Zellen verwerten das zugeführte Fett als Energiequelle, indem sie es, beziehungsweise seine Bausteine, abbauen und schließlich Kohlensäure und Wasser aus den letzten

[1]) Vgl. z. B. *Oskar Weltmann:* Biochem. Zeitschr. **65**. 440 (1914).
[2]) *P. Tangl* und *St. Weiser: Pflügers* Archiv. **115**. 152 (1906).
[3]) *Ernst Schmitz:* Biochem. Zeitschr. **45**. 18 (1912).

Bruchstücken bilden. Sicher werden die Fette und ihre Bausteine genau so, wie die Kohlehydrate, als Ausgangsmaterialien zu mannigfachen Synthesen Verwendung finden. Wir kommen auf diesen Punkt noch zurück. Dasjenige Fett, das nicht sofort verwendet wird, wird abgelagert. Der tierische Organismus verfügt über Zellen, die große Mengen von Fett aufnehmen können. Sie sind zu sogenannten Fettgeweben vereinigt. Mächtige Fettdepots finden sich unter normalen Ernährungsverhältnissen im Unterhautbindegewebe und zwischen den Blättern des Mesenteriums. Es können jedoch auch sonst an allen möglichen Stellen des Organismus sich Fettzellen bilden. So kann z. B. bei fetten Individuen die Niere von einer dicken Fettkapsel umschlossen sein. Auch am Herzen finden sich oft große Fettablagerungen. Es ist von Interesse, daß die Murmeltiere und, wie es scheint, die Winterschläfer überhaupt, noch besondere Fettdepots haben.

Ehe wir die Frage nach den Beziehungen der Fettdepots zum Fettstoffwechsel und dem gesamten Stoffwechsel erörtern, müssen wir der Frage nachgehen, auf welche Art und Weise das Fett die Blutbahn verläßt. Es ist trotz aller Bemühungen nicht geglückt, den Vorgang des Überganges des Fettes in die Gewebe klarzustellen. Das Fett kann als solches in Form feinster Tröpfchen die Endothelien der Blutgefäßkapillaren durchdringen, oder es werden die viel umstrittenen Stomata als Weg benützt. Es ist auch denkbar, daß die Fette wieder in ihre wasserlöslichen Bausteine zerlegt werden, ehe die Gefäßwand passiert wird. Für diese Ansicht könnte ins Feld geführt werden, daß im Blutplasma lipolytische Fermente[1]) vorkommen. Ihre Menge läßt sich durch vermehrte Zufuhr von Fett steigern.[2]) Auch im Hunger, wenn sich eine Lipoplasmie infolge vermehrten Fetttransportes findet, erfährt der Lipasegehalt des Blutplasmas eine Zunahme.[3]) Auch Fermente, die Cholesterinfettsäureester[4]) spalten, sind mit Sicherheit im Blute aufgefunden worden. Es ist trotz aller Bemühungen noch nicht gelungen, die Bedeutung der Blutlipase klarzustellen. Manche Autoren sprechen ihr die Fähigkeit, das im Blut vorhandene Fett zu spalten, ab. Jedenfalls ist es nicht geglückt, eine Bildung von Glyzerin und Fettsäuren im Blute zu beobachten. Allerdings dürfte es auch sehr schwer sein, die sich bildenden Spuren dieser Verbindungen festzustellen. Gegen die Annahme, daß eine Lipase das im Blut vorhandene Fett spaltet und auf diese Weise seinen Durchtritt durch die Blutgefäßwand ermöglicht, sprechen mancherlei Punkte. Es ist fraglich, ob das Blutplasma für Fettsäuren und Seifen ein ebenso gutes Lösungsmittel darstellt, wie die Galle. Vor allem erwecken jedoch die folgenden Beobachtungen Bedenken. Wir wissen, daß umgekehrt aus den Geweben bzw. der Lymphe Fett in die Blutbahn eintritt. Wir beobachten unter manchen Bedingungen eine starke Überschwemmung des Blutes mit Fett. Man spricht in solchen Fällen

[1]) *Hanriot:* Compt. rend. de la Soc. de Biol. **48**. 925 (1896); Compt. rend. de l'acad. des sciences. **123**. 753 (1896). — *Hanriot* und *Camus:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **124**. 235 (1897). — *Arthus:* Journ. de physiol. et path. **4**. 455 (1902). — *L. Michaelis* und *Peter Rona:* Biochem. Zeitschr. **31**. 345 (1911). — *Peter Rona:* Ebenda. **33**. 412 (1911). — *Peter Rona* und *J. Ibsen:* Ebenda. **39**. 21. (1912). — *G. Izar:* Ebenda. **40**. 390. (1912).

[2]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**. 30 (1911).

[3]) *Emil Abderhalden* und *Arno Ed. Lampé:* Zeitschr. f. physiol. Chem **78**. 396 (1912).

[4]) *J. H. Schultz:* Biochem. Zeitschr. **42**. 255 (1912).

von einer Lipoplasmie. Sie ist bei Diabetes melitus[1]) oft beobachtet worden und auch gegen Ende der Hungerperiode.[2]) Offenbar liegt ein vermehrter Fetttransport von den Fettgeweben zu den verschiedensten Körperzellen vor. Aber nicht nur in diesen Fällen, sondern auch unter normalen Verhältnissen erfolgt der Fetttransport von den Reservestätten nach den Orten des Gebrauchs auf dem Blutwege. Wie kommt nun dieses Fett in die Blutbahn? Wird es vorher gespalten? Ist dieses der Fall, dann ist es auffallend, daß das Blut Neutralfett führt. Wie und wo kommt die Bildung von Fett zustande? Nehmen die Blutzellen, die auch über Lipase verfügen, an der Fettsynthese teil, oder vollzieht sie sich im Blute selbst? Jedenfalls sind die Bedingungen zur Fettsynthese durch die Lipase des Blutplasmas keine besonders günstigen. Fettsäuren und Glyzerin können sich kaum im Blute anreichern, ohne Störungen zu verursachen, es sei denn, daß im Blutplasma die Fettsäuren bzw. Seifen in einer Form vorhanden sind, in der sie unschädlich sind. *Jarisch*[3]) ist auf Grund der Beobachtung, daß dem Plasma bzw. Serum zugesetzte Seifen in Alkali und Fettsäuren zerfallen und die letzteren, wie vermutet wird, an Eiweiß gebunden werden, der Meinung, daß auf diese Weise an und für sich schwer lösliche Fettsäuren zur Lösung gelangen und sich dem direkten Nachweis entziehen. Wir sehen, daß sich uns überall große Schwierigkeiten entgegenstellen, wenn wir den Fetttransport verfolgen. Sie verringern sich, wenn wir einen direkten Transport von Fett durch die Blutgefäßkapillaren nach beiden Richtungen annehmen. Es scheint uns nicht unwahrscheinlich, daß die Leukozyten am Fetttransport teilnehmen. So gut aber diese nach Belieben die Blutbahn verlassen und wieder in sie eintreten, könnten auch die feinen Fetttröpfchen als solche auf dem gleichen Wege in die Lymphe und von da in die Zellen der Gewebe übertreten. Erwähnt sei noch, daß man auch daran gedacht hat, daß das Neutralfett im Blute in anderer Weise als durch Hydrolyse in wasserlösliche, dialysierbare Produkte verwandelt wird, doch fehlen überzeugende Versuche.[4])

Es folgt gleich noch eine weitere Schwierigkeit. Wie kommt das Fett aus der Lymphe in die einzelnen Zellen der Gewebe hinein? Müssen wir wieder eine Spaltung in wasserlösliche Produkte annehmen? Muß ferner umgekehrt das Fett wieder zerlegt werden, wenn es die Zelle verläßt, um an einem anderen Orte verwendet zu werden? Wir stehen hier vor ungelösten Problemen. Die Tatsache, daß wir überall in den Geweben Lipase antreffen, die, das sei hier gleich angefügt, auch durch Gallensäuren aktivierbar ist, macht es wahrscheinlich, daß ein direkter Übertritt der Fetttröpfchen durch die Zellwand kaum stattfindet.[5]) Wir müssen jedoch die Möglichkeit eines direkten Überganges zugeben.

[1]) Vgl. S. 195.

[2]) Vgl. hierzu *Ivar Bang:* Biochem. Zeitschr. **90**. 383; **91**. 104, 111. 224 (1918).

[3]) *A. Jarisch: Pflügers* Archiv. **194**. 373 (1922).

[4]) *W. Connstein* und *L. Michaelis: Pflügers* Archiv. **65**. 473. (1897); **69**. 76. (1897). — Vgl. ferner *Wilhelm Connstein:* Ergebn. d. Physiol. **3**. I. 194 (1904). — *G. Mansfeld:* Zentralbl. f. Physiol. **21**. 666 (1907). — *Joh. Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 469 (1913).

[5]) Vgl. hierzu die Beobachtung von *E. Nierenstein:* Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**. 137 (1909), der bei Paramäzien Fettspaltung in den Vakuolen der Zellen beobachtet zu haben glaubt. Im Endoplasma erfolgt dann wieder Synthese zu Neutralfett. — Vgl. dazu auch *W. Staniewicz:* Bull. de l'Acad. de Cracov. 199 (1910).

Der Lipase könnte ja in der Zelle ausschließlich die Bedeutung zukommen, Fett dann zu spalten, wenn sie selbst die Bausteine braucht.[1])

Wir wollen uns nun der Frage zuwenden, ob wirklich bewiesen ist, daß die Fettdepots durch das vom Darm aus resorbierte Fett gespeist werden. Zunächst erscheint diese Fragestellung sehr gesucht, denn weshalb sollten zwischen den aufgenommenen Fetten und den Fettdepots keine direkten Beziehungen bestehen? Um das aufgeworfene Problem zu verstehen, muß an die Tatsache erinnert werden, daß der tierische Organismus Kohlehydrate in Fett überführen kann. Daraus folgt, daß das Fett der Fettzellen durchaus nicht von dem Fett der Nahrung abzustammen braucht. In der Tat ist lange Zeit die Lehre vertreten worden, daß nur aus Kohlehydraten gebildetes Fett im Körper abgelagert werde. Das mit der Nahrung aufgenommene Fett dagegen sollte direkt verbraucht werden. Es waren umfassende Versuche notwendig, um die erwähnte Anschauung zu widerlegen. Heute wissen wir mit Bestimmtheit, daß das Fett im tierischen Organismus mindestens zwei Quellen entstammt. Einmal wird mit der Nahrung aufgenommenes Fett als solches abgelagert und den Zellen zur Verfügung gestellt, und ferner wird Fett aus Kohlehydraten gebildet.

Die Beweise für die Fettbildung aus Kohlehydraten haben wir S. 117ff. mitgeteilt. Sie hat a priori vieles für sich. Der tierische Organismus hat in seinen Geweben nur für eine bestimmte Menge von Kohlehydraten Raum. Die Glykogenmenge, die in der Leber, den Muskeln und den übrigen Organen abgelagert werden kann, ist eine begrenzte. Der tierische Organismus kommt jedoch oft in die Lage, größere Mengen von Kohlehydraten, als er augenblicklich als solche verwerten kann, aufzustapeln. Hier kommen nun die ausgedehnten Depots für Fett zu Hilfe. In ihnen können große Mengen von Kohlehydraten in Form von Fett untergebracht und bis zum Augenblick ihres Gebrauches aufbewahrt werden. Gänzlich unbekannt ist, an welcher Stelle des tierischen Organismus, in welchem Organ, diese Umwandlung sich vollzieht. Es ist möglich, daß die Leber diesen komplizierten Umbau durchführt, es ist aber auch denkbar, daß er bereits in der Darmwand erfolgt.

Der Beweis, daß das resorbierte Fett als Quelle für dasjenige der Fettzellen in Betracht kommt, ist in folgender Weise geführt worden. *Franz Hofmann*[2]) ließ einen Hund so lange hungern, bis er fettarm war. Der Eintritt dieses Zustandes kann erfahrungsgemäß durch die Kontrolle der Stickstoffausscheidung festgestellt werden. Das hungernde Tier braucht zunächst seine Glykogen- und schließlich auch seine Fettvorräte auf und spart auf diese Weise möglichst sein Eiweiß. Sind die Fettmassen aufgebraucht, dann tritt plötzlich ein großer Eiweißzerfall ein.

[1]) *A. S. Loevenhart:* Journ. of Biol. Chem. **2**. 391, 415 (1907).

[2]) *Franz Hofmann:* Zeitschr. f. Biol. **8**. 153 (1872). — Vgl. auch *Pettenkofer* und *Voit:* Zeitschr. f. Biol. **9**. 1 (1873). — *B. Schulze:* Landwirtsch. Jahrb. **1**. 57 (1882). — *F. Soxhlet:* Zeitschr. d. landwirtschaftl. Vereines in Bayern. Augustheft 1881. — *St. Chaniewski:* Zeitschr. f. Biol. **20**. 179 (1884). — *H. Weiske* und *E. Wild:* Ebenda. **10**. 1 (1874). — *I. Munk:* Virchows Archiv. **101**. 91 (1885). — *E. Meissl* und *F. Strohmayer:* Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. **88**. III. Juliheft. 1883 und Monatshefte f. Chem. **4**. 801 (1883). — *E. Meissl, F. Strohmer* und *N. v. Lorenz:* Zeitschr. f. Biol. **22**. 63 (1886). — *C. Voit:* Sitzungsber. d. Münchener Akad. 288 (1885). — *M. Rubner:* Zeitschr. für Biol. **22**. 272 (1886).

Die Stickstoffausscheidung steigt unvermittelt an. Das ist nach 4—6 Wochen langem Hungern der Fall. Nun fütterte *Hofmann* ein Versuchstier mit viel Speck und wenig Fleisch. Das zugeführte Fett und Eiweiß waren genau bestimmt worden. Es ergab sich, daß der Hund in 5 Tagen 1854 *g* Fett und 254 *g* Eiweiß resorbiert und 1353 *g* Fett angesetzt hatte. Somit war der Beweis erbracht, daß Nahrungsfett zum Aufbau des Körperfettes Verwendung gefunden hatte, da eine andere Quelle für diesen großen Fettansatz als das verabreichte Fett nicht vorhanden war. Auch andere Forscher konnten durch Fettfütterung und auch durch Verabreichung von Fettsäuren Fettansatz bei hungernden Hunden erzielen.

Ein weiterer Beweis dafür, daß das Nahrungsfett und das abgelagerte Fett in direkten Beziehungen zueinander stehen, ist schließlich noch auf eine andere Weise erbracht worden.[1]) *I. Munk* fütterte einen 16 *kg* schweren Hund nach 19tägigem Hungern 14 Tage lang mit aus Hammeltalg gewonnenen Fettsäuren. Das Körpergewicht des Versuchstieres, das während der vorhergehenden Hungerperiode um 32% gesunken war, stieg wieder um 17%. Bei der Sektion des Hundes fand sich ein sehr reichlicher Fettansatz. Durch Auslassen dieses Fettes konnten etwa 1100 *g* eines bei Zimmertemperatur festen und erst bei 40° schmelzenden Fettes isoliert werden. Nun schmilzt bekanntlich Hammeltalg bei dieser Temperatur, während das normale Hundefett einen niedrigeren Schmelzpunkt hat. *I. Munk* verwendete zu einem zweiten Versuche Rüböl. Es konnte aus dem Fettpolster des Versuchstieres ein bei 23° schmelzendes Fett erhalten werden. Bei 14° schied sich eine körnig kristallinische Masse ab. Das gewonnene Fett enthielt 82% Ölsäure und 12% feste Fettsäuren. Normales Hundefett enthält nur 66% Ölsäure und 29% feste Säuren. Rüböl enthält ferner Erucasäure ($C_{22}H_{42}O_2$). Auch diese ließ sich aus dem Reservefett des Hundes isolieren. Wir können auf Grund umfassender Versuche die Angaben von *I. Munk* bestätigen. Es gelingt in der Tat, große Mengen von Nahrungsfett in den Fettdepots anzuhäufen. Es ist nach mehreren Wochen, nachdem die Fütterung mit dem betreffenden Fett eingestellt worden ist, noch nachweisbar. Man kann einen „Rüböl"- und „Hammeltalg-Hund" ohne weiteres an der Beschaffenheit seines Fettes erkennen. Schließlich sei noch erwähnt, daß man den Übergang von unverändertem Nahrungsfett in die Milch[2]) und das Sekret der Talgdrüsen[3]) beobachtet hat.

In der Folgezeit sind noch sehr viele Beobachtungen gemacht worden, aus denen sich die interessante Tatsache ergibt, daß die Zusammensetzung des Depotfettes durch die Art des Nahrungsfettes beeinflußt werden kann. So haben Pferde, die mit Hafer gefüttert werden, ein anderes Fett als Tiere, denen Heu verabreicht wird.[4]) Liegt hier für die Fette ein allgemeines Gesetz vor? Unterliegt das Nahrungsfett nicht wie alle sonstigen Nahrungsstoffe einem Um-

---

[1]) *Radzijewski: Virchows* Archiv. **43**. 268 (1871); **56**. 211 (1884). — *Lebedew:* Med. Zentralbl. 1882; *Pflügers* Archiv. **31**. 15 (1883). — *I. Munk:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 273 (1883); *Virchows* Archiv. **95**. 407 (1884). — Vgl. auch *Georg Rosenfeld:* Verhandl. d. 17. Kongresses f. inn. Med. 503 (1899).

[2]) Vgl. z. B. *Engel:* Verhandl. d. 22. Vers. d. Ges. f. Kinderheilkunde. Meran 1905.

[3]) *Plato:* Verhandl. der Deutschen dermat. Ges. Breslau. 182 (1901).

[4]) Vgl. hierzu *G. Rosenfeld:* Ergebnisse der Physiol. **1**. I. 651 (1902); **2**. I. 80 (1903) mit viel Literatur.

bau, ehe es dem Körperbestand einverleibt wird? Wird das Fett in gewissem Sinne nicht körpereigen? Diese Fragen lassen sich nicht durch Prüfung des Depotfettes beantworten. Das Fett der Fettzellen hat mit dem Bau der Zelle, der Struktur des Protoplasmas nichts zu tun. Wenn wir feststellen wollen, ob das Fett der Körperzellen selbst, d. h. dasjenige Fett, das einen nicht ersetzbaren Bestandteil der Zelle darstellt, durch die Art des aufgenommenen Fettes beeinflußbar ist, dann müssen wir das abgelagerte Fett ausschalten und nur das eigentliche Zellfett prüfen. Es ist nun nicht leicht, zu entscheiden, was eigentliches Zellfett ist! Gehört das sichtbare Fett auch dazu, oder kommt nur jenes in Betracht, das erst in Freiheit gesetzt wird, wenn man die Zellstruktur zerstört? Diese Frage läßt sich zurzeit nicht entscheiden, dagegen dürfen wir mit Sicherheit annehmen, daß das in der Zelle gebundene Fett ihr auch als Bestandteil zugehört. Die Untersuchung dieses Fettes ergab[1]), daß es bei Hunden, die mit Rüböl gefüttert wurden und gewaltige Depots von dieser Fettart besaßen, die gleiche Zusammensetzung hatte, wie das entsprechende Fett von normalen Hunden und von Tieren, die ausschließlich Hammeltalg als Fett erhalten hatten. Da sich dieses Zellfett nicht im reinem Zustande abscheiden läßt, blieb nichts anderes übrig, als es zu verseifen und eine Bestimmung der Fettsäuren durchzuführen.[2])

Durch die erwähnten Versuche ist festgestellt worden, daß das am Aufbau der Körperzellen beteiligte Fett nicht durch die Art des aufgenommenen Fettes beeinflußt wird. Jede Tierart bereitet ohne Zweifel eigenartige Fettgemische, und wahrscheinlich sind die eigentlichen Zellfette bei der gleichen Tierart je nach den Organen wiederum verschiedene. Das Fett nimmt somit in dieser Beziehung keine Sonderstellung ein. Jede Tierart baut sich eigenes Fett auf.

Der Umstand, daß einseitige Ernährung mit einem bestimmten Fettgemisch dieses zu massenhafter Ablagerung in den Fettgeweben bringt, findet vielleicht im folgenden seine Erklärung. Das Fett wird, wie schon erwähnt, nach der Auffassung der meisten Forscher im Darmkanal in seine Bausteine zerlegt.[3]) Dabei entstehen Glyzerin und jene Fettsäuren, die am Aufbau des verfütterten Fettes beteiligt sind. Handelt es sich um Fette, die jene Fettsäuren enthalten, die der Organismus zum Aufbau seiner Fette braucht und sind sie in genügender Menge vorhanden, dann kann wohl bei dem Wiederaufbau der Fette in der Darmwand ein Fettgemisch gebildet werden, das in gewissem Sinne „depoteigen" ist. Hat jedoch das Fett andere Fettsäurekomponenten oder sind einzelne davon sehr stark vertreten und andere sehr wenig, dann vermag der Organismus in der Darmwand bzw. in der Lymphe offenbar das ihm sonst gewohnte Fett nicht zu bilden. Die Darmwandzellen bzw. die Leukozyten müßten schon die Eigenschaft haben, Fettsäuren umbauen zu können. Da sie diese Fähigkeit vielleicht nicht besitzen — jedenfalls nicht in ausreichendem Maße —, so kommt

[1]) *Emil Abderhalden* und *C. Brahm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 65. 330 (1909).

[2]) Eigene, noch nicht veröffentlichte Beobachtungen.

[3]) Nimmt man an, daß feinste Fetttröpfchen als solche die Darmwand passieren, dann ist das Eindringen von unverändertem Nahrungsfett in die Gewebe besonders leicht verständlich

es in gewissem Sinne automatisch wieder zur Synthese des Fettes, das zugeführt worden ist. Sind die Körperzellen genötigt, Zellfett zu bilden, dann können sie das körperfremde Depotfett spalten und die Fettsäuren umbauen. Es ist aber auch möglich, daß das Zellfett hauptsächlich aus Kohlehydraten hervorgeht. Bei dieser Synthese, die offenbar von einfachen Abbaustufen der Kohlehydrate ausgeht, können sicher alle Fettsäuren, die notwendig sind, um spezifisch gebaute Fettarten und Fettgemische herzustellen, gebildet werden. Das Depotfett ist sicherlich vornehmlich Energiequelle und in diesem Falle kann es in gewissen Grenzen gleichgültig sein, welchen Aufbau es hat, wenn es nur durch die Zelllipasen spaltbar ist und seine Bausteine weiter abgebaut werden können.

Das Fett der Depots ist dem Glykogen vergleichbar. Dieses Reservekohlehydrat zeigt innerhalb der ganzen Tierreihe die gleiche Zusammensetzung. Es hat keinen artspezifischen, sondern höchstens einen tierspezifischen Charakter. Das Reservefett liegt ebenso, wie das Glykogen außerhalb des Zellverbandes. Es bestimmt den Zelleharakter nicht mit. Das Reservefett braucht seiner ganzen Stellung und seiner Funktion nach keinen spezifischen Charakter zu haben. Es wäre nicht auffallend, wenn es immer enge Beziehungen zur Art des Nahrungsfettes haben würde. Es brauchte nicht einmal tierspezifisch zu sein. In Wirklichkeit sind jedoch je nach der Tierart erhebliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Depotfette vorhanden. Es ist richtig, daß die Pflanzenfresser, die sich von Blättern und Stengeln von Gramineen ernähren, unter sich ein recht ähnlich aussehendes Fett von ähnlichem Schmelzpunkt aufweisen. Identisch sind die Fette jedoch nicht. Offenbar finden sich neben unveränderten Nahrungsfetten doch auch umgebaute Fette beigemischt. Auch die Fleischfresser haben bei Aufnahme der gleichen Fleischart durchaus nicht das gleiche Depotfett. Daß der tierische Organismus aufgenommenes Fett in weitgehender Weise umbauen kann, beweist die Beobachtung, daß Walrat in gewöhnliches Fett und Monoglyzerid in Triglyzerid umgewandelt werden.[1]) Wenn man übrigens besondere, leicht nachweisbare Fette in kleinen Mengen der Nahrung zusetzt, so kommt es nicht immer zur Ablagerung des betreffenden Fettes. So konnte Hunden wochenlang bis 20 *g* Rüböl pro Tag gegeben werden, ohne daß dieses in allen Fällen in den Fettdepots nachzuweisen war.[2])

Die Beobachtungen von *Munk* sind vor allem deshalb so wertvoll, weil sie uns in eindeutiger Weise beweisen, daß der tierische Organismus seine Depots direkt mit aufgenommenen Fetten füllt und nicht etwa nur mit Fett, das aus Kohlehydraten hervorgegangen ist. Es würde uns das Studium des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels sehr erleichtern, wenn wir das aus Kohlehydraten gebildete Fett von dem aus Nahrungsfett entstandenen unterscheiden könnten. Leider ist das nicht der Fall. Die einzige Beobachtung, die vorliegt, ist die, daß das aus Kohlehydraten gebildete Fett arm an Ölsäure sein soll.[3]) Dieser Befund genügt natürlich nicht zur Charakterisierung der Herkunft der Bestandteile der Fettlager.

[1]) Vgl. S. 266.
[2]) Eigene, nicht veröffentlichte Beobachtung.
[3]) *G. Rosenfeld:* Ergebnisse der Physiol. 1. I. 651. (1902).

Noch nicht genügend beachtet ist ohne Zweifel die Anpassung der Fettgemische der Depots an bestimmte Funktionen.[1]) Das Fettgewebe ist nicht nur Vorratskammer, in der Überschüsse an Fett und Kohlehydraten abgelagert werden. Es hat auch rein mechanische Funktionen zu erfüllen. Die ganze Beschaffenheit der Haut ist wesentlich von der Zusammensetzung und der Menge des Fettgewebes im Unterhautbindegewebe abhängig. An manchen Stellen bildet das Fett einen direkten Schutz gegen mechanische Einwirkungen. Es wirkt als Polster. Eine besondere Rolle spielt das Fett der Augenhöhle. Es liefert für den Bulbus die Gelenkpfanne. Es ist von großem Interesse, daß das Fett, das mechanischen Funktionen dient, in Zeiten der Not — Hunger — am spätesten angegriffen wird. Sehr wichtig ist die Funktion des Fettes als schlechter Wärmeleiter. Das Fettgewebe ist ein guter Wärmeschutz.

Beim Glykogen haben wir die Frage erörtert[2]), in welchen Beziehungen es zum Kohlehydratstoffwechsel der verschiedenen Organe steht. Wir kamen zum Schlusse, daß die Muskelzellen Glygogen brauchen, um Arbeit zu leisten. Sie zerlegen es stufenweise bis zu Traubenzucker. Dieser wird dann weiter abgebaut, bis schließlich nur noch Kohlensäure und Wasser als letzte Produkte übrig bleiben, oder es geht der Abbau je nach Bedarf nicht so tief. Die entstandenen Produkte können den Ausgangspunkt zu Synthesen aller Art bilden. Die Leberzellen bedürfen auch der Kohlehydrate. Sie verwenden jedoch sicherlich nur den allerkleinsten Teil des gespeicherten Glygogens selbst. Die Hauptmasse dieses Polysaccharids hat in der Leber nur seinen Stapelplatz. Wird irgendwo im Organismus Glukose gebraucht, dann springt die Leber mit ihren Vorräten ein, wenn nicht an Ort und Stelle sich Ablagerungen von Glykogen finden. Wir stellten fest, daß die Leber mithilft, den Zuckergehalt des Blutes möglichst konstant zu erhalten. Ferner lernten wir ein Zentrum kennen, das den Zuckerstoffwechsel beherrscht. Schließlich fanden wir mancherlei Anzeichen dafür, daß verschiedene Organe einen bestimmenden Einfluß auf den Glykogenauf- und -abbau haben und vielleicht auch auf die Zuckerbildung aus anderen Materialien als aus Kohlehydraten.

Alle Fragestellungen, die sich beim Kohlehydratstoffwechsel ergaben, tauchen auch hier wieder auf. Wir wollen wissen, in welchen Beziehungen die in den Vorratskammern abgelagerten Fette zum Fettstoffwechsel und damit auch zum Gesamtstoffwechsel stehen. Es interessiert uns ferner zu erfahren, auf welche Art und Weise die Fettzellen veranlaßt werden, ihr Fett herzugeben, wenn Bedarf an solchen eintritt. Wir können leider kein so mannigfaltiges und in vielen Teilen genau bekanntes Bild des Fettstoffwechsels entwerfen, wie das bei den Kohlehydraten der Fall war. Die Fette und ihre Bausteine stellen, soweit unsere Kenntnisse bis jetzt reichen, kein für bestimmte Funktionen bevorzugtes Nährmaterial dar. Aus diesem Grunde vermögen wir den Fetten im Organismus nicht so genau zu folgen. Ferner haben wir es nicht mit einem zentralen Depot, sondern mit sehr vielen Ablagerungsstätten zu tun. Endlich beobachten wir, daß die Fettgewebe

[1]) Vgl. hierzu *W. Knöpfelmacher* und *H. Lehndorff:* Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 2. 133 (1906). — *H. Lehndorff:* Jahrb. f. Kinderheilkunde. 66. 286 (1907).

[2]) Vgl. Vorlesung VI und folgende.

das gespeicherte Fett nicht in kurzer Zeit völlig hergeben und sich dann wieder füllen, wie das unter bestimmten Verhältnissen bei der Leber mit dem Glykogen der Fall ist. Die Fettdepots halten im Gegenteil ihren Bestand beim erwachsenen Individuum in engen Grenzen aufrecht. Erst wenn Nahrungsmangel eintritt, wird den Depots in größerem Umfange Material entnommen. Alle diese Umstände erschweren die Verfolgung des Fettstoffwechsels vom chemischen Standpunkte aus. Dazu kommt noch, daß in den Fettstoffwechsel immer noch der Kohlehydratstoffwechsel hineinspielt. Fortwährend kann wieder aus Kohlehydraten Fett gebildet werden. Wir kennen auch nicht mit Sicherheit ein nervöses Zentrum, das den Fettstoffwechsel beherrscht. Damit soll nicht gesagt sein, daß er nicht von solchen aus geleitet sein kann.[1])

Unter Berücksichtigung des Verhaltens der Kohlehydrate im Zellstoffwechsel können wir uns etwa folgendes Bild vom Verlauf des Fettstoffwechsels in den einzelnen Zellen machen. Braucht eine Zelle Fett zu irgend einem Zwecke, dann kann sie solches durch Umwandlung von Kohlehydraten in dieses bilden, oder es werden, falls sie nicht selbst „Umsatzfett" besitzt, Fettzellen veranlaßt, ihr Fett zu liefern. Dieses wird zum Transport dem Blut übergeben, nachdem es vorher, wahrscheinlich in seine Bausteine zerlegt, die Fettzellen passiert hat. Zum Transport kommt es wahrscheinlich als Neutralfett. Soll Zellfett aus ihm werden, dann ist ein Umbau nötig. Er vollzieht sich entweder in der Zelle, die das neue Fett nötig hat, oder es wird nach der Ansicht mancher Forscher das Fett zunächst der Leber zugeführt.[2]) Diese soll es spalten und aus den entstandenen Fettsäuren andere, z. B. ungesättigte, bilden. Wahrscheinlicher ist schon die Annahme, daß jede einzelne Körperzelle selbst ihr Fett bilden und aufbauen kann.

Es kann jedoch auch sein, daß es der Zelle nur auf den Energieinhalt des Fettes ankommt. In diesem Fall zerlegt sie ohne Zweifel das ihr zugeführte Fett und verarbeitet die Bausteine weiter. Wir kommen ohne weiteres zu der Fragestellung, ob die Zellen Glyzerin und Fettsäuren direkt zu den Stoffwechselendprodukten, Kohlensäure und Wasser, abbauen, oder ob nicht vielmehr auch hier, ganz entsprechend, wie bei den Kohlehydraten, der Abbau ein stufenweiser ist. An diese Fragestellung schließt sich das Problem der Wechselbeziehungen der Fette und ihrer Bausteine zu anderen Verbindungen an. Wir können gleich vorausschicken, daß die Beziehungen, die zu ganz andersartigen Verbindungen hinführen, auch hier nicht von den Fettsäuren und dem Glyzerin, sondern ohne Zweifel von einfacheren Abbaustufen der Bausteine der Fette ausgehen.

Was das Glyzerin anbetrifft, so sei daran erinnert, daß es Glukose liefern kann.[3]) Es ist möglich, daß das Glyzerin über Glyzerose in Traubenzucker übergeht. Es ist jedoch auch denkbar, daß es zuvor tiefer abgebaut wird. Auch der Weg über Methylglyoxal, Brenztraubensäure, Milch-

[1]) Nach *L. R. Müller:* Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. innere Medizin 428 (1911) soll sich am Boden des 3. Ventrikels ein „Fettzentrum" befinden.

[2]) *Georg Joannovics* und *Ernst P. Pick:* Wiener klin. Wochenschr. **23**, Nr. 17 (1910). — *H. S. Raper:* Journ. of Biol. Chem. **14**, 117 (1913).

[3]) Vgl. *E. Schmitz:* Biochem. Zeitschr. **45**, 18 (1912).

säure[1]) usw. ist gegeben. Es kommen alle Erörterungen, die bereits mehrfach angeführt worden sind, in Betracht.[2])

Unsere Kenntnisse über den Abbau der Fettsäuren sind durch die Beobachtungen von *F. Knoop*[3]) außerordentlich erweitert worden. Wir wissen jetzt, daß gesättigte, aliphatische und aromatische Fettsäuren durch Oxydation am β-Kohlenstoffatom unter Abspaltung der α-Kohlenstoffgruppe nebst dem Karboxyl gekürzt werden.

So schied ein Hund, dem Phenylpropionsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, eingegeben wurde. Benzoësäure, $C_6H_5 . COOH$, in Form von Hippursäure aus.[4]) Zimtsäure, $C_6H_5 . CH : CH . COOH$, führte gleichfalls zu Benzoësäure. Benzoylessigsäure, $C_6H_5 . CO . CH_2 . COOH$, ergab den gleichen Befund. Phenylbuttersäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . COOH$, liefert Phenylessigsäure, $C_6H_5 . CH_2 . COOH$, die dann als Phenazetursäure zur Ausscheidung gelangt.[5]) Besonders interessant ist die Beobachtung, daß Phenylvaleriansäure, Benzoësäure, bzw. Hippursäure ergibt.[6])

Aliphatische, gesättigte Fettsäuren zeigen, wie schon betont, das gleiche Verhalten.[7]) Die folgenden allgemeinen Formeln sollen zeigen, wie dieser Abbau unter „β-Oxydation" und paarweiser Abspaltung von Kohlenstoffatomen sich vollzieht.

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . \overset{\beta}{CH_2} . \overset{\alpha}{CH_2} . COOH$$

$$\downarrow$$

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . \overset{\beta}{CH_2} \quad \overset{\alpha}{CH_2} . COOH$$

$$\downarrow$$

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . COOH.$$

Wir haben früher[8]) schon auf diese Art des Abbaus der Fettsäuren bei der Besprechung der Herkunft der Azetonkörper hingewiesen. Die Ergebnisse der Fütterungsversuche[9]) und die an durchbluteter Leber ausgeführten Untersuchungen ergaben in Übereinstimmung mit der geschilderten stufenweisen Zerlegung von Fettsäuren, daß nur solche Fettsäuren Azeton bzw. Azetessigsäure liefern, die eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen besitzen. Es entsteht beim Abbau solcher Säuren, wie das obige Beispiel zeigt, Buttersäure. Diese wird durch β-Oxydation in β-Oxybuttersäure übergeführt, aus der dann die erwähnten Verbindungen hervorgehen können.

[1]) Vgl. hierzu *S. Oppenheimer:* Biochem. Zeitschr. **45**. 30 (1912).

[2]) Vgl. Vorlesung X und XIII.

[3]) *Franz Knoop: Hofmeisters* Beitr. **6**. 150 (1904). — Vgl. ferner *Max Koppel:* Berichte d. Deutschen Chem. Ges. **44**. 3576 (1911). — *Karl Thomas* und *Herbert Schotte:* Zeitschr. f. physiol. Chemie **104**. 141 (1919).

[4]) Vgl. hierzu S. 79.

[5]) Vgl. auch *H. Thierfelder* und *Erich Schempp: Pflügers* Archiv. **167**. 280 (1917).

[6]) *Franz Knoop: Hofmeisters* Beitr. **6**. 150 (1904). — *H. D. Dakin:* The Journ. of. biol. Chem. **6**. 221 (1909).

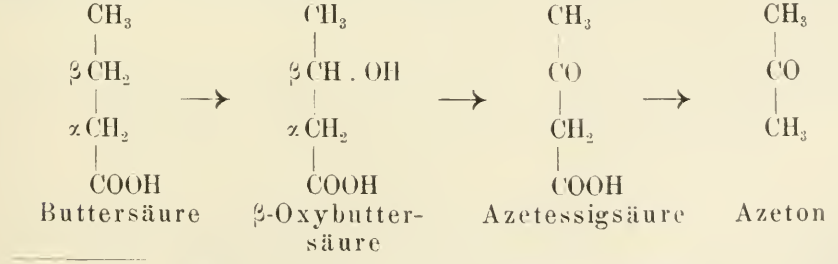
[7]) Vgl. hierzu *G. Embden, H. Salomon* und *Fr. Schmidt: Hofmeisters* Beitr. **8**. 129 (1906). — *G. Embden* und *A. Marx:* Ebenda **9**. 318 (1908).

[8]) S. 192.

[9]) Vgl. *Julius Baer* und *Léon Blum:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **55**. 89 (1906); **56**. 92 (1906); **59**. 321 (1908); **62**. 129 (1910). — *L. Borchardt:* Zentralbl. f. d. gesamte Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. N. F. Nr. 5 (1906). — *Geelmuyden:* Zeitschrift f. physiol. Chem. **23**. 431 (1897).

Die Tatsache, daß gesättigte Fettsäuren eine Oxydation am β-Kohlenstoffatom erfahren, war überraschend. Wir sind es so gewohnt, Ergebnisse der reinen Chemie auf Vorgänge in Lebewesen zu übertragen, daß wir unwillkürlich stutzig werden, wenn uns ein Vorgang entgegentritt, der einen anderen, als den erwarteten Verlauf nimmt. Umgekehrt geben wir uns leicht zufrieden, wenn ein Geschehnis in Zellen entdeckt ist, das in gutem Einklang mit den Erfahrungen des chemischen Experimentes zu stehen scheint. Ein Tieferschürfen zur Aufklärung aller Einzelheiten des gesamten Vorganges unterbleibt dann oft. Ist eine Reaktion im Organismus entdeckt, die den auf Grund unserer Kenntnisse erwarteten Verlauf nicht nimmt, dann muß alles aufgeboten werden, um ihn auch außerhalb des Körpers im Reagenzglas nachzuahmen. Nur so gelingt es, mögliche Zwischenreaktionen aufzuklären. Es kann nicht genug betont werden, daß Vorgänge, die uns als sehr einfach erscheinen, und die wir ohne weiteres in eine einfache Formelgleichung bannen zu können glauben, in Wirklichkeit eine Kette von einander bedingenden Reaktionen erfordern. Vom erwähnten Gesichtspunkte aus hat *Dakin*[1]) die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Fettsäuren studiert. Er fand, daß ihre Ammonsalze am β-Kohlenstoffatom oxydiert und zu Ketonen der nächst niederen Kohlenstoffreihe abgebaut werden. Ob diese Art des Abbaues auch im tierischen Organismus unter normalen Verhältnissen eintritt, ist nach den Versuchen von *Herrmanns*[2]) zweifelhaft. Immerhin ist der Beweis, daß man auch im Reagenzglas β-Oxydationen vornehmen kann, bedeutungsvoll.

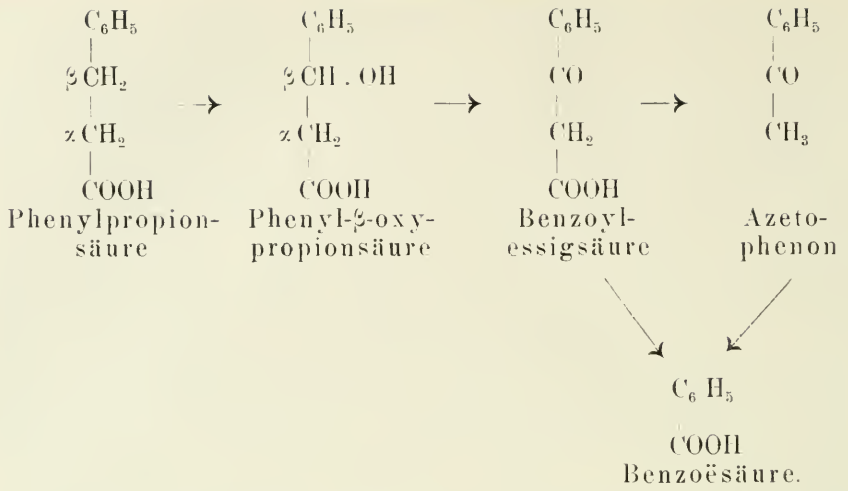
Man hat versucht, den feineren Mechanismus der β-Oxydation und der Abspaltung der zwei Kohlenstoffatome aufzuklären. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß der ganze Vorgang stufenweise über Zwischenprodukte führt. Es sind verschiedene Möglichkeiten gegeben. Einmal kann zuerst die Oxydation am β-Kohlenstoffatom einsetzen und darauf die Kürzung der Kohlenstoffkette folgen. Die Bildung der β-Oxybuttersäure aus Buttersäure und ferner die Entstehung von Phenyl-β-oxypropionsäure nach Verfütterung von Phenylpropionsäure an Katzen[3]) geben vielleicht den Weg an, auf dem der Abbau der Fettsäuren einsetzt. Ferner wissen wir, daß β-Oxybuttersäure Azetessigsäure und Azeton liefert, und aus Phenyl-β-oxypropionsäure Benzoylessigsäure, bzw. Azetylbenzol = Azetophenon, hervorgeht. Diese beiden letzteren Verbindungen gehen dann in Benzoësäure über.



[1]) *H. D. Dakin:* Journ. of Biol. Chem. **4**. 77, 227, 419 (1905). — Amer. Chem. Journ. **44**. 41 (1910).

[2]) *Leo Herrmanns:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**. 233 (1913).

[3]) Vgl. zu diesen Problemen: *H. D. Dakin:* Journ. of Biol. Chem. **4**. 419 (1908); **5**. 173, 303 (1908); **6**. 203, 221 (1909); **9**. 123 (1911). — Vgl. ferner: *H. D. Dakin:* Oxydations and reductions in the animal body. Longmans, Green and Cie. London 1912. — Vgl. auch *E. Friedmann* und *W. Türck:* Biochem. Zeitschr. **55**. 425 (1913).



Weitere Beobachtungen machen es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Bildung von Azeton bzw. Azetophenon aus Buttersäure bzw. Phenylpropionsäure nur eine Nebenreaktion darstellt.[1]) Der Hauptweg beim Abbau der Fettsäuren und der aus ihnen entstandenen β-Oxyverbindungen bzw. der Ketonsäuren führt vielleicht unter Hydrolyse zu zwei einfacher zusammengesetzten Säuren, von denen die eine Essigsäure ist. Azetessigsäure müßte in diesem Falle zwei Moleküle Essigsäure liefern:

$$\underset{\text{Azetessigsäure}}{CH_3 . CO . CH_2 COOH} + H_2O = \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 . COOH} + \underset{\text{Essigsäure.}}{CH_3 . COOH}.$$

Der Abbau höher molekularer Fettsäuren würde in diesem Falle dem folgenden Schema folgen:

$$R . \overset{\beta}{CH_2} . \overset{\alpha}{CH_2} . COOH + O \longrightarrow R . CH(OH) . CH_2 . COOH + O - H_2O$$

$$\longrightarrow R . CO . CH_2 . COOH + H_2O \longrightarrow R . \overset{\beta}{C}OOH + \overset{\alpha}{C}H_3 . COOH.$$

Ein Beispiel möge zeigen, wie zahlreich die Stufen sind, die bei der Zerlegung einer bestimmten Fettsäure durchlaufen werden, bis aus ihr ein bestimmtes Abbauprodukt entstanden ist. Es sei der Abbau der schon erwähnten Phenylvaleriansäure geschildert[2]):

$$\underset{\text{Phenylvaleriansäure}}{C_6H_5 . \overset{\beta}{CH_2} . \overset{\alpha}{CH_2} . CH_2 . CH_2 . COOH} \longrightarrow \underset{\text{Phenyl-β-oxyvaleriansäure}}{C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . \overset{\beta}{C}H(OH) . \overset{\alpha}{C}H_2 . COOH} \longrightarrow$$

$$\underset{\text{Phenylpropionsäure}}{C_6H_5 . \overset{\beta}{CH_2} . \overset{\alpha}{CH_2} . COOH} \longrightarrow \underset{\text{Phenyl-β-oxypropionsäure}}{C_6H_5 . \overset{\beta}{C}H(OH) . \overset{\alpha}{C}H_2 . COOH} \longrightarrow$$

$$\underset{\text{Benzoylessigsäure}}{C_6H_5 . \overset{\beta}{C}O . \overset{\alpha}{C}H_2 . COOH} \longrightarrow \underset{\text{Benzoësäure.}}{C_6H_5 . COOH}$$

[1]) Vgl. hierzu *H. D. Dakin* [Journ. of biol. Chem. **18**, 91 (1914)]: Brauereihefe führt Phenylglyoxal, $C_6H_5 . CO . CH(OH)_2$ in Benzoylkarbinol, $C_6H_5 . CO . CH_2(OH)$, über.

[2]) Vgl. *H. D. Dakin:* The Journ. of biol. Chem. **6**, 221 (1909).

Gewiß sind nicht alle Zwischenstufen, die in Wirklichkeit auftreten, wiedergegeben. Es sind nur diejenigen genannt, die durch Versuche sichergestellt sind. Ganz sicher sind zwischen jeder der genannten Stufen noch weitere Einzelreaktionen anzunehmen. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß der Abbau so sprungweise verläuft. Es sind auch ohne Zweifel noch andere Möglichkeiten des Abbaus vorhanden. Vor allem muß auch mit dem Falle gerechnet werden, daß nicht nur je zwei Kohlenstoffatome zur Abspaltung kommen, es ist vielmehr durchaus möglich, daß z. B. eine Kohlenstoffkette unter Loslösung von vier Kohlenstoffatomen zum Abbau kommt. Jedenfalls zeigt das Studium jeder einzelnen organischen Verbindung immer wieder, wie wenig der so vielfach verwendete Ausdruck „eine Substanz verbrennt im tierischen Organismus zu Kohlensäure und Wasser" über den Vorgang der Entstehung der Stoffwechselendprodukte aussagt.

Die Ergebnisse von Untersuchungen über den Abbau von β-Ketonsäuren sprechen für die geschilderte Art der Zerlegung der Fettsäuren im Zellstoffwechsel. Vielleicht entsteht die β-Ketonsäure in manchen Fällen auch direkt aus der Fettsäure und nicht nur auf dem Umwege über die β-Hydroxyverbindung.

Die Bildung von Essigsäure beim Abbau von normalen, gesättigten Fettsäuren ist noch nicht eindeutig festgestellt.[1]) Vielleicht steht die im Harn[2]), wie es scheint, immer vorhandene Ameisensäure mit der Bildung von Essigsäure im Zusammenhang. Sie könnte ein Abbauprodukt dieser letzteren sein und z. B. über Glyoxylsäure, $C\langle^{H}_{O}$. COOH, in Ameisensäure übergehen, doch fehlt ein eindeutiger Beweis für diese Annahme.

Es ist auch möglich, daß normale, gesättigte Fettsäuren zunächst in α, β-ungesättigte Verbindungen übergehen:

$$R \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH \longrightarrow R \cdot CH : CH \cdot COOH.$$

Diese könnten dann, wie die ungesättigten Säuren, weiter abgebaut werden. Das Studium der Abbaustufen ungesättigter Fettsäuren hat ergeben, daß diese offenbar in verschiedener Weise verändert werden. Einmal kann eine direkte Spaltung zwischen dem α- und β-Kohlenstoffatom erfolgen:

$$\underset{\beta \quad \alpha}{R \cdot CH : CH \cdot COOH} \longrightarrow R \cdot COOH$$

Oder es wird Wasser aufgenommen und die α-, β-ungesättigte Verbindung in eine gesättigte β-Oxysäure übergeführt:

$$R \cdot CH : CH \cdot COOH + H_2O \longrightarrow R \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH.$$

---

[1]) Vgl. hierzu *G. Embden* und *Michaud: Hofmeisters* Beitr. **11**. 332 (1908). — *A. J. Wakeman* und *H. D. Dakin:* The Journ. of biol. Chem. **6**. 373 (1909). — *E. Friedmann:* Biochem. Zeitschr. **55**. 436 (1913).

[2]) Schon *Thudichum* (*Pflügers* Archiv. **15**. 129 [1877]) war bekannt, daß der Harn Ameisensäure enthält. — Vgl. ferner *H. D. Dakin* und *A. J. Wakeman:* Journ. of biol. Chem. **9**. 329 (1911). — *H. D. Dakin, Janney* und *Wakemann:* Journ. of biol. Chem. **14**. 341 (1913). — *Rudolf Strisower:* Biochem. Zeitschr. **54**. 189 (1913). — Vgl. auch *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **104**. 161 (1919). — Nicht berücksichtigt ist vielfach bei den Untersuchungen über die Ameisensäurebildung im Organismus der Gehalt der Nahrungs- und Genußmittel an dieser Säure!

So erhielt *E. Friedmann*[1]) Azetessigsäure, als er Krotonsäure durch die überlebende Leber leitete. Ihre Bildung erfolgt ohne Zweifel auf dem folgenden Wege:

$$\underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3 . CH : CH . COOH} + H_2O \longrightarrow \underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH} + O - H_2O \longrightarrow \underset{\text{Azetessigsäure.}}{CH_3 . CO . CH_2 . COOH}$$

Es ist in jedem einzelnen Falle fraglich, ob man die an niedrigen Gliedern der Fettsäurereihe gemachten Beobachtungen unmittelbar auf das Verhalten der hochmolekularen Verbindungen übertragen darf. Ferner sind, um bestimmte Verbindungen vor dem vollständigen Abbau zu bewahren, Fettsäuren mit aromatischen Resten verbunden und dann verfüttert worden. Daß hierbei der Abbau in bestimmter Weise beeinflußt werden kann, zeigen z. B. die Erfahrungen von *Herrmanns*.[2]) Er fand, daß Phenylazetessigester fast ausschließlich Benzylmethylketon ergab, während Benzyl- und Phenylpropylazetessigester nur ganz geringe Mengen des diesen Verbindungen entsprechenden Ketons lieferten. Offenbar hat der Phenylrest in der ersten Verbindung mit der kurzen aliphatischen Kohlenstoffkette seinen Einfluß mehr geltend gemacht als in der längeren aliphatischen Kette von Kohlenstoffatomen der letzteren Verbindungen.

Es ist nun nicht gesagt, daß jede gesättigte, normale Fettsäure in der genannten Art unter β-Oxydation und paariger Absprengung von Kohlenstoffatomen oder auf sonst einem der erwähnten Wege abgebaut werden muß. Man darf vorläufig nur von einer sicher festgestellten Art des Abbaues — ob nun die β-Oxydation direkt oder indirekt einsetzt, ist nicht wesentlich — sprechen. Zahlreiche Versuche sind im Gange, um festzustellen, wann ein anderer Modus des Abbaues auftritt, und bei welcher Struktur des Moleküls der Abbau überhaupt ausbleibt.[3]) Prüft man den Abbau aller nur denkbaren Zwischenstufen im Abbau einer bestimmten Verbindung, dann darf man hoffen, alle jene Stufen ausschalten zu können, die normalerweise nicht gebildet werden.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß der Versuch unternommen worden ist, den Abbau der Glieder der normalen gesättigten Fettsäurereihe — eine Sonderstellung nehmen die ersten ihrer Glieder, und zwar Ameisensäure und Essigsäure ein, und ferner auch die Propionsäure insofern, als bei ihr α- und β-Oxydation beobachtet ist — im Organismus in Zusammenhang mit dem physikalisch-chemischen Verhalten der einzelnen gesättigten Fettsäuren zu bringen.[4]) Es ergaben sich in der Tat in mancher Hinsicht Anhaltspunkte. Es haben z. B. die Fettsäuren mit gerader Kohlenstoffatomzahl und diejenigen mit ungerader Schmelzpunkte, die deutlich das Bestehen von zwei zusammengehörenden Reihen zeigen, d. h. die einzelnen Glieder der Fettsäurereihe mit gerader Kohlenstoffatomzahl und diejenigen

[1]) *E. Friedmann: Hofmeisters* Beiträge **11**. 371 (1908). — *Junichi Mochizuki:* Biochem. Zeitschr. **55**. 443 (1913). — *E. Friedmann* und *C. Maase:* Ebenda. **55**. 450 (1913).

[2]) *Leo Herrmanns:* l. c. Zitat 2, S. 283.

[3]) Vgl. *E. Friedmann* und *C. Maase:* Biochem. Zeitschr. **27**. 97, 113 (1900). — *E. Friedmann:* Ebenda. **27**. 119 (1910). — *E. Friedmann* und *C. Maase:* Ebenda. **27**. 474 (1910). — *H. D. Dakin:* The Journ. of Biol. Chem. **3**. 57 (1907); **5**. 173 (1908).

[4]) Vgl. hierzu *K. Spiro:* Helvet. chim. acta **4**. 459 (1921); Biochem. Zeitschr. **127**. 299 (1922).

der Reihe mit einer ungeraden Anzahl von Kohlenstoffatomen bilden unter sich eine eng zusammengehörende Gruppe. Es gehören z. B. zur Säure C_6 nicht die Verbindungen C_5 und C_7, vielmehr C_4 und C_8 usw. Es kommt ohne Zweifel in dieser Zusammengehörigkeit die Eigenart des inneren Baues der Glieder einerseits der geraden und andrerseits der ungeraden Kohlenstoffatomzahl-Reihe zum Ausdruck. Entsprechend dem feineren Bau der Fettsäuren vollzieht sich ihr Abbau unter Abspaltung von Kohlenstoffatomen in gerader Anzahl. Es bleiben so die Abbaustufen wenigstens zunächst in der Reihe, zu der das Ausgangsprodukt gehört.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch die Zerlegung von Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette und von mehrbasischen Gliedern der Fettsäurereihe studiert worden ist.[1]) Es spricht alles dafür, daß der Abbau auch hier nicht nur auf eine bestimmte Art erfolgt.[2]) Es scheint, daß der erste Angriff auf Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette in der Weise erfolgt, daß eine Methylgruppe abgespalten bzw. durch die Oxygruppe ersetzt wird. So beobachteten z. B. *Baer* und *Blum*[3]) den Übergang von Isobuttersäure in Milchsäure:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \,.\, COOH \quad \longrightarrow \quad \begin{matrix} CH_3 \\ OH \end{matrix}\!\!>\!CH \,.\, COOH$$

Isobuttersäure — Milchsäure.

Von den mehrbasischen Säuren sind insbesondere die zweibasischen untersucht worden. Es ist jedoch bis jetzt noch nicht geglückt, eine bestimmte Art des Abbaues festzustellen. Interessanterweise wird Oxalsäure, $\begin{matrix} COOH \\ | \\ COOH \end{matrix}$, im tierischen Organismus schwer und nach einigen Autoren überhaupt nicht angegriffen[4]), während Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure usw. vollständig abgebaut werden.

Die gemachten Beobachtungen ergeben das wichtige Resultat, daß auch die Fettsäuren nicht direkt in die Endprodukte Kohlensäure und Wasser zerfallen. Der Abbau ist vielmehr auch hier, wie bei den Kohlehydraten, ein stufenweiser. Die Spaltung kann stets Halt machen und bei der gebildeten Abbaustufe die Synthese einsetzen. Aus der vorliegenden Darstellung ergeben sich ohne weiteres die schon früher erörterten Beziehungen zu den Azetonkörpern. Von solchen Abbaustufen aus müssen wir auch nach Verbindungen suchen, die zu Angehörigen anderer Körperklassen führen.

Bei jeder einzelnen im tierischen Organismus auftretenden Abbaustufe von organischen Verbindungen ergibt sich die Frage, ob sie von den Zellen des tierischen Organismus noch zu

[1]) Vgl. die Literatur (*Embden* und Mitarbeiter, *Baer* und *Blum*, *Friedmann* und Mitarbeiter) bei *H. D. Dakin:* Oxydations etc. l. c. Zitat 3, S. 306.

[2]) Vgl. eine weitere Möglichkeit: *Henry Stenley Raper:* The Biochemical. J. 8. 320 (1916).

[3]) *J. Baer* und *L. Blum:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **55**. 89 (1906); **56**. 92 (1906); **59**. 321 (1908); **62**. 129 (1910).

[4]) Vgl. hierzu u. a. *J. Pohl:* Archiv. f. experim. Path. u. Pharm. **37**. 413 (1895); Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 8. 308 (1910). — *H. Hildebrandt:* Zeitschr. für physiol. Chem. **35**. 141 (1902). — *A. Brion:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**. 283 (1898). — *Carl Neuberg* und *S. Saneyoshi:* Biochem. Zeitschr. **36**. 32 (1911).

Synthesen Verwendung finden kann. Wann ist eine bestimmte Abbaustufe endgültig als Baumaterial nicht mehr verwendbar? Ohne Zweifel vermag der tierische Organismus Wasser und Kohlensäure, die letzten Abbaustufen aller organischen Nahrungsstoffe, nicht mehr zu organischer Substanz aufzubauen. Dennoch können auch diese letzten Glieder einer langen Reihe von Abbaustufen unter Umständen noch einmal Beziehungen zu organischen Verbindungen anknüpfen. Einmal können Teile von Wasser bei der Hydrolyse zusammengesetzter Verbindungen in die entstandenen Bruchstücke eintreten. Dann kann, wie wir eben bei der Besprechung des Abbaues der Krotonsäure zu β-Oxybuttersäure gesehen haben, Wasser angelagert werden. Wir kennen sehr viele chemische Reaktionen, an denen Wasser direkt teilnimmt, ganz abgesehen von seinen übrigen wichtigen Funktionen im Zellhaushalt. Auch die Kohlensäure kann unter Umständen noch einmal in den Kreislauf der Stoffe im tierischen Organismus eintreten. Es sei auf die Beobachtung von *Siegfried* hingewiesen, daß Aminosäuren Kohlensäure unter Bildung von Karbaminosäuren binden können.[1]) Besonders interessant und wichtig ist die Feststellung derjenigen Abbaustufen aus jeder einzelnen organischen Verbindung, von der aus sich noch Produkte anderer Zusammensetzung und mit höherem Molekulargewicht bilden können. Die exakte Erforschung dieses Problems ist deshalb so wichtig, weil seine Lösung uns jene Substanzen bekannt gibt, die das einfachste Baumaterial des tierischen Organismus darstellen. Nun haben wir bereits früher erwähnt, daß für zahlreiche Vorgänge erwiesen ist, daß sie umkehrbar sind. Es sei z. B. daran erinnert, daß Azetessigsäure durch Reduktion in β-Oxybuttersäure übergehen kann.[2]) Gewiß sind viele der geschilderten Verbindungen, die wir beim Abbau der Fettsäuren kennen gelernt haben, auch in umgekehrter Reihenfolge untereinander verknüpft. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß Essigsäure in Azetessigsäure und damit auch in β-Oxybuttersäure umgewandelt werden kann. *Loeb*[3]) fand, daß Blut, dem Essigsäure zugesetzt war, beim Durchleiten durch die Leber Azetessigsäure aufwies. *E. Friedmann*[4]) hält den folgenden Weg der Umwandlung von Essigsäure in Azetessigsäure für den wahrscheinlichsten:

$$\underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 . COOH} + \underset{\text{Azedaldehyd}}{CH_3 . C\overset{O}{\underset{H}{<}}} - H_2O \longrightarrow \underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3 . CH : CH . COOH} + H_2O \longrightarrow$$

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH} + O - H_2O \longrightarrow \underset{\text{Azetessigsäure.}}{CH_3 . CO . CH_2 . COOH}$$

Es würde somit die Essigsäure, falls die an überlebenden Organen gemachten Beobachtungen ohne weiteres auf Stoffwechselvorgänge im tierischen Organismus übertragen werden dürfen, noch zu Synthesen verwendbar sein. Daß der angegebene Weg der Bildung der Azetessigsäure über die Krotonsäure und die β-Oxybuttersäure möglich ist, beweist die Beobachtung, daß verfüttertes Furfurol in Furfurakrylsäure übergeht[5]):

[1]) Vgl. Vorlesung XVIII.
[2]) Vgl. S. 190 und ferner noch *L. v. Lagermark:* Biochem. Zeitschr. **55**. 458 (1913).
[3]) *Adam Loeb:* Biochem. Zeitschr. **46**. 118 (1912).
[4]) *E. Friedmann:* Ebenda. **55**. 436 (1913).
[5]) *M. Jaffé* und *Rudolf Cohn:* Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **20**. 2311 (1887).

$$+ C_4H_3 . O . C\begin{smallmatrix}\diagup O \\ \diagdown H\end{smallmatrix} CH_3 . COOH = C_4H_3 . O . CH : CH . COOH + H_2O.$$

Essigsäure Furfurol Furfurakrylsäure.

Ein Blick auf die obige Darstellung der Entstehung der Krotonsäure zeigt die Übereinstimmung mit der eben geschilderten Synthese.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß man daran gedacht hat, daß der Abbau der Fettsäuren sich in der Hauptsache, ja vielleicht ausschließlich in der Leber vollziehen könnte. Hat diese Annahme a priori wenig Wahrscheinlichkeit für sich, so haben auch direkte Versuche gezeigt, daß sie nicht zutrifft.[1]) Damit soll nicht gesagt sein, daß den Leberzellen in der Umbildung von Fettsäuren nicht eine große Bedeutung zukommen kann. Im allgemeinen dürften jedoch auch andere Körperzellen befähigt sein, Fettsäuren zu zerlegen.

[1]) Vgl. z. B. *Julius Bär:* Biochem. Zeitschr. **127**. 275 (1922).

Vorlesung XVI.

Fette. Phosphatide. Sterine.

3.

Die Wechselbeziehungen der Bausteine der Fette zu denen der Eiweißstoffe und zum Traubenzucker. Das Verhalten der Phosphatide und der Sterine im Zellstoffwechsel.

Die Verfolgung der Wechselbeziehungen der Kohlehydrate zu Verbindungen, die nicht der Kohlehydratreihe angehören, hat nicht nur unsere Kenntnisse des Kohlehydratstoffwechsels außerordentlich gefördert, sondern uns gleichzeitig einen tiefen Einblick in den Zellstoffwechsel verschafft. Es ergab sich, daß die Zelle den Traubenzucker über mehrere Zwischenstufen zu Kohlensäure und Wasser abbaut. Von derartigen Zwischenprodukten zweigen jene Wege ab, die zu anderen Verbindungen hinführen, und umgekehrt ließ sich mit großer Wahrscheinlichkeit zeigen, daß von diesen aus sich wieder Beziehungen zum Zucker ergeben, wobei offenbar der gleiche Weg eingeschlagen wird. Diese reichen Ergebnisse lassen es verständlich erscheinen, daß man auch bei den Fetten Wechselbeziehungen zu anderen Verbindungen aufzufinden bestrebt war. Vor allem interessiert uns die Frage, ob die Fette und ihre Abbaustufen Beziehungen zu den Kohlehydraten und den Eiweißstoffen beziehungsweise zu ihren Bausteinen, den Aminosäuren, besitzen. Wir wollen zunächst ohne Berücksichtigung der vorliegenden Tatsachen das heiß umstrittene Gebiet der Wechselbeziehungen zwischen den Fetten und den genannten Verbindungen von den bisher erörterten Vorgängen im Zellstoffwechsel aus einer Betrachtung unterziehen.

Wir beginnen mit der Frage der Umwandlung von Fett in Zucker. Es unterliegt nach den bisher gemachten Beobachtungen keinem Zweifel, daß Glyzerin in Glukose übergehen kann. Dürfen wir auch die Fettsäuren beziehungsweise ihre Abbaustufen als Quelle für Zucker im tierischen Organismus betrachten? Die Pflanzenzelle wandelt, wie sicher festgestellt ist, Fettsäuren in Zucker um. Wie die Überführung im einzelnen erfolgt, wissen wir nicht. Er ist möglich, daß sich durch β-Oxydation höherer, gesättigter Fettsäuren schließlich z. B. Kapronsäure bildet und diese dann in Glukose übergeht. Wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, daß die Kohlenstoffkette der Fettsäuren noch weiter verkürzt wird, und die Synthese von Zucker von einfacheren Abbauprodukten ausgeht. Wir können zurzeit die Zuckerbildung aus

Fettsäuren im tierischen Organismus nur als möglich hinstellen. Bewiesen ist sie keinesfalls. Wir wollen gleich hier erwähnen, daß die meisten Forscher der Ansicht sind, daß eine Zuckerbildung aus Fettsäuren im tierischen Stoffwechsel nicht erfolgt. Es fehlt jedoch auch nicht an Stimmen, die eine solche Umwandlung für wahrscheinlich halten.

Die zweite Frage, nämlich die Beziehungen der Bausteine der Fette zu Aminosäuren, wollen wir erst erörtern[1]), wenn wir diese kennen gelernt haben und dafür hier auf die Frage eingehen, ob Aminosäuren Material zur Fettbildung liefern können. Vom theoretischen Standpunkte aus muß diese Frage unbedingt bejaht werden. Wir haben nämlich festgestellt, daß Aminosäuren Traubenzucker liefern können. Ferner ist sicher bewiesen, daß Zucker im tierischen Organismus in Fett übergehen kann. Es können somit in der Tat im gebildeten Fett Kohlenstoffketten vorhanden sein, die einst Aminosäuren angehörten. Es wäre ein aussichtsloses Beginnen, wenn wir die Frage nach der Bildung von Fett aus Aminosäuren von diesen Gesichtspunkten aus beantworten wollten. Wir können den Aminosäuren nur bis zu den Kohlehydraten folgen. Die Umwandlung von solchen in Fette ist ein Problem für sich und hat nichts mehr mit den Beziehungen der Aminosäuren zu diesen zu tun. Wenn wir die Frage nach der Umwandlung von Aminosäuren in Fett stellen, so wollen wir erfahren, ob aus Bruchstücken von diesen irgend welcher Art direkt Fett oder ihre Bausteine hervorgehen können. Zunächst wäre zu prüfen, ob bestimmte Aminosäuren Glyzerin liefern können. Es sei daran erinnert, daß beim Abbau von Alanin Milchsäure und ferner auch Brenztraubensäure entstehen kann. Wir haben bis jetzt keine Beweise dafür, daß aus diesen Abbaustufen direkt Glyzerin gebildet werden kann. Dagegen ist es wohl möglich, daß die Glyzerose, die ja enge Beziehungen zur Milchsäure hat, den Übergang zu Glyzerin vermittelt. Schwieriger gestaltet sich die Beweisführung einer Überführung von Aminosäuren in Fettsäuren. Es fehlen uns noch die Kenntnisse über die Bildung höherer Fettsäuren aus einfacheren Verbindungen in der Zelle. Wir wissen nicht, ob eine Synthese aus niederen Fettsäuren eintritt. Möglich ist, wie wir S. 253ff. erörtert haben, eine derartige Synthese durchaus. Niedere Fettsäuren könnten sich aus Aminosäuren ganz gut bilden. Fassen wir alles zusammen, was wir vom rein theoretischen Standpunkte aus über die Bildung der Bausteine der Fette aus Aminosäuren wissen, so kommen wir zum Schlusse, daß diese wohl möglich ist, doch fehlen uns noch zu viele Unterlagen, um eine solche Annahme in ihren Einzelphasen prüfen zu können.

Nachdem wir festgestellt haben, daß vom theoretischen Standpunkte aus keine Tatsachen vorliegen, die eine Beteiligung der in den Aminosäuren enthaltenen Kohlenstoffketten am Aufbau der Bausteine der Fette ausschließen, wollen wir zu den Erfahrungen übergehen, die durch das direkte Experiment und mancherlei Beobachtungen an pathologisch veränderten Organen gemacht worden sind. Wir wollen gleich vorweg nehmen, daß zurzeit die Meinung den Vorrang hat, daß eine Fettbildung aus Eiweiß bzw. aus Aminosäuren nicht erwiesen ist.

Es seien einige Ergebnisse der von verschiedenen Gesichtspunkten aus unternommenen Untersuchungen über die Fettbildung aus Aminosäuren

[1]) Vgl. Vorlesung XXII.

hier angeführt. Im Anschluß daran wollen wir dann die Frage besprechen, ob schon jetzt aus dem Umstande, daß eine Fettbildung aus Aminosäuren nicht eindeutig bewiesen werden konnte, der Schluß gezogen werden darf, daß der tierische Organismus diese Umwandlung überhaupt nicht vollzieht.

Im Mittelpunkt der ganzen Besprechung über die Umwandlungen von Eiweiß in Fett standen früher die Versuche von *Pettenkofer* und *Voit*.[1]) Diese beiden Forscher hatten Hunde mit großen Mengen von möglichst fettarmem Fleisch gefüttert. Sie prüften, ob im Harn der in Form von Eiweiß zugeführte Stickstoff wieder auftrat, und ob gleichzeitig auch die entsprechende Kohlenstoffmenge zur Ausscheidung kam. Für den Kohlenstoff kommen einmal die organischen Verbindungen des Harns und dann vor allem die Kohlensäure der Exspirationsluft in Betracht.

Pettenkofer und *Voit* berechneten, daß zwar der gesamte eingeführte Stickstoff zur Ausscheidung gelangte, dagegen nicht aller Kohlenstoff. Aus diesem Ergebnis zogen sie den Schluß, daß dem Eiweiß zugehörender Kohlenstoff zur Bildung von Fett verwendet worden war. *Pflüger*[2]) griff die Beweiskraft der Ergebnisse dieser Versuche an. Er konnte zeigen, daß die den Berechnungen zugrunde gelegten Werte für Stickstoff und Kohlenstoff im fettarmen Muskel unrichtig waren. *Pettenkofer* und *Voit* hatten jedoch ohne Zweifel dennoch eine sehr wichtige Beobachtung gemacht. Sie hatten nämlich durch ihre Versuche festgestellt, daß die alleinige Verfolgung der Stickstoffzu- und -ausfuhr uns nicht über den Umfang des Eiweißstoffwechsels unterrichtet. Es kommt ohne Zweifel oft zur Zurückhaltung von Kohlenstoff im Körper in irgend einer Form. Nach dem damaligen Stand der Kenntnisse des Zellstoffwechsels war es sehr naheliegend, an eine Verwertung der im Körper zurückgebliebenen Kohlenstoffketten zum Aufbau von Fett zu denken. Jetzt wissen wir, daß bestimmte Aminosäuren Zucker liefern können. Diese Umwandlung könnte sehr gut das erwähnte Ergebnis der Versuche von *Pettenkofer* und *Voit* bedingt haben.

Direkt beweisend für die Fettbildung aus Eiweiß schienen die Beobachtungen über die sogenannte Verfettung von Organen zu sein. Gewebe, die makroskopisch und auch mikroskopisch nur wenig Fett zeigen, können unter der Einwirkung bestimmter Stoffe nach kurzer Zeit sehr fettreich aussehen. So erhält man z. B. nach Vergiftung mit Phosphor fettige Degeneration der Leber. Gleichzeitig beobachtet man häufig Aminosäuren im Harn und auch im Lebergewebe. Es lag sehr nahe, diese Beobachtungen im Sinne einer Fettbildung aus Eiweiß zu deuten. Das Auftreten von Aminosäuren weist offenbar auf einen vermehrten Eiweißabbau hin. An seiner Stelle tritt Fett auf. Es schien somit das Problem der Fettbildung aus Eiweiß eindeutig gelöst!

Wie kaum ein anderes Beispiel, zeigt die Beantwortung der Frage nach der Umwandlung von Eiweiß in Fett, daß ausschließlich quanti-

---

[1]) *M. Pettenkofer* und *C. Voit: Liebigs* Annalen. Suppl. **57**. 361 (1862). — *C. Voit:* Zeitschr. f. Biol. **5**. 106 (1869); **6**. 371 (1870). — *M. Pettenkofer* und *C. Voit:* Ebenda. **7**. 433 (1871). — *C. Voit:* Handbuch der Physiologie des Gesamtstoffwechsels und der Fortpflanzung. Leipzig 1881. München. M. Rieger. 1883.

[2]) *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **50**. 48 (330 und 396) (1891); **51**. 229 (1891); **52**. 1 (1892); **68**. 176 (1897); **77**. 521 (1899). — Vgl. auch *M. Kumagawa:* Mitteil. d. mediz. Fakultät der Universität Tokio. **3**. 1 (1890).

tative Versuche zu eindeutigen Schlußfolgerungen führen können. Das in der Leber zur Beobachtung kommende Fett braucht nicht an Ort und Stelle entstanden zu sein. Es könnte ja aus anderen Teilen des Organismus eingewandert sein. Ferner muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß Zellfett, das sich unter normalen Verhältnissen der direkten Beobachtung entzieht, im Gefolge der Phosphorvergiftung freigeworden ist, und deshalb in Erscheinung tritt.[1]) Die ersten quantitativen Versuche rechneten nicht mit dem Vorkommen von in der Zelle gebundenem Fett. Sie mußten deshalb zu Irrtümern führen. *Athanasiu*[2]) berücksichtigte das gebundene, nicht direkt ausziehbare Zellfett. Er bestimmte den gesamten Fettgehalt von 124 Fröschen. Dann vergiftete er ebenso viele Tiere mit Phosphor und stellte wiederum den Fettgehalt des gesamten Körpers fest. Es hatte keine Zunahme des Gesamtfettgehaltes stattgefunden. *Taylor*[3]) fand sogar im Gegenteil eine Abnahme des Körperfettes nach Phosphorvergiftung. Versuche an Mäusen führten zum gleichen Resultate.[4]) Während gleich gefütterte Kontrolltiere im Körper 13·8—29·3% Fett enthielten, wiesen die mit Phosphor vergifteten Tiere einen Fettbestand von nur 4·13—7·9% auf. Somit war also der gesamte Organismus an Fett verarmt. Die Leber der mit Phosphor vergifteten Mäuse dagegen besaß einen Gehalt an Fett von 7·4—37·4%, während normale Mäuse in diesem Organ nur 5·1—11·8% Fett enthalten. Es hatten somit alle anderen Gewebe auf Kosten der Leber an Fett eingebüßt. Der Gedanke ist naheliegend, daß die Vermehrung der Fettbestände der Leber in direkter Beziehung zu der Verminderung des Fettgehaltes der übrigen Gewebe steht. *Rosenfeld*[5]) hat diese Annahme direkt bewiesen, indem er aus dem Fettdepot eines mit Hammeltalg gefütterten Hundes ein Fett in die Leber einwandern sah, das seiner Zusammensetzung nach dem Fette des Depots entsprach. Ferner zeigte er, daß hungernde Hunde und Hühner nach Phosphorvergiftung keine Zunahme des Gesamtkörperfettes aufwiesen. Somit muß die alte Annahme, wonach bei der Phosphorvergiftung Eiweiß sich in Fett umwandelt, aufgegeben werden.

Aus den vorliegenden Versuchen ergibt sich somit, daß nach der Phosphorvergiftung die Verteilung des Fettes in den einzelnen Geweben eine Veränderung erfährt. Gleichzeitig kommen jedoch auch infolge der schweren Schädigung der Zellen Fettsubstanzen zum Vorschein, die unter normalen Verhältnissen nicht in freiem Zustande im Gewebe enthalten sind.[6]) Wenn diese Ansicht richtig ist, dann darf bei einem fettarmen Tiere die Verfettung einzelner Organe und insbesondere der Leber je nach dem Fettgehalt des Versuchstieres entweder gar nicht oder doch nur in ganz geringfügiger Weise

---

[1]) Vgl. *Georg Rosenfeld:* Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 33 (1900).

[2]) *D. Athanasiu: Pflügers* Archiv. **74**. 511 (1899).

[3]) *Taylor:* Journ. of experim. Med. **4**. 399 (1899).

[4]) *Fr. Kraus* und *A. Sommer: Hofmeisters* Beitr. **2**. 86 (1902).

[5]) *Georg Rosenfeld:* Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1894. — Allg. med. Zentralzeitung. Nr. 60 (1897); Nr. 89 (1900). — Vgl. namentlich: Fettbildung. II. Teil. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Bergmann. Wiesbaden. **2**. I. 59 (1903). — Vgl. auch *H. Gideon Wells:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 412 (1905).

[6]) Vgl. hierzu auch *L. Mohr:* Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte (1910). — *Joannovic* und *Pick:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **6**. 184 (1909). — *Arno Kirsche:* Biochem. Zeitschr. **55**. 169 (1913).

auftreten. Die Versuche *Rosenfelds*[1]) bestätigen diese Annahme. Es gibt außer Phosphor noch viele andere Gifte, die eine Verschiebung in der Fettverteilung bewirken. So beobachtet man Verfettungen nach Eingabe von Arsen, Antimon, Alkohol, Chloroform. Ferner dürften manche von Bakterien abstammende Produkte die gleichen Folgen haben.

Nach diesen Befunden können wir uns folgendes Bild von der Phosphorvergiftung machen. Der Phosphor schädigt die Leberzellen primär.[2]) Ihr Bau wird so verändert, daß ihre Bestandteile zum Teil zum Abbau kommen — Auftreten von Aminosäuren, Verschwinden des Glykogens — gleichzeitig werden gebundene Anteile frei, es ist wohl möglich, daß das Freiwerden des gebundenen Fettes und der Eiweißabbau in direktem Zusammenhang stehen. Wir dürfen jedoch nicht übersehen, daß uns unbekannt ist, wieviel Eiweiß zum Abbau kommt. Außerdem könnten die in Erscheinung tretenden Aminosäuren auch mit dem gestörten Zellstoffwechsel zusammenhängen. Ihr Abbau ist vielleicht an Ort und Stelle gehemmt. Als zweite Erscheinung ergibt sich dann die Fettwanderung. Ihre Ursache ist zurzeit noch in Dunkel gehüllt.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der geschilderten Versuche dürfen wir einen sehr wichtigen Punkt nicht außer acht lassen. Es ist dies die Methodik des Fettnachweises. Sie hat in der letzten Zeit viele Verbesserungen erfahren. Immerhin wird noch manches Produkt als Fett mitbestimmt, das gar nicht zu diesem hinzugehört. So lange wir es mit Fettgemischen zu tun haben, und wir nicht wohl definierte Fette verfolgen können, dürfen wir die vorliegenden Versuche nicht als streng beweisend betrachten. Wir dürfen aus ihren Ergebnissen nur den Schluß ziehen, daß eine Fettbildung aus Eiweiß durch sie nicht bewiesen werden konnte. Die ganze Forschung über Verfettung, Fettwanderung und Fettinfiltration ist zurzeit im Fluß. Man hat erkannt, daß neben dem gewöhnlichen Fett die Cholesterinfettsäureverbindungen im Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielen. Ein sogenanntes verfettetes Organ kann eine Abnahme an gewöhnlichem Fett und eine Zunahme an Cholesterinester zeigen und umgekehrt.[3]) Von großem Interesse ist ferner die Beobachtung, daß in fettfreie Gewebsstücke Fett einwandert, wenn man sie Tieren in die Bauchhöhle bringt.[4]) Gleichzeitig bemerkt man auch das Einwandern zahlreicher Leukozyten. Die Gründe, weshalb toten Geweben Fett zugetragen wird, sind noch unklar. Sollte es etwa als Lösungsmittel jener Abbaustufen dienen, die bei der durch die Leukozyten mit ihren Fermenten herbeigeführten Zertrümmerung des zerstörten Gewebes entstehen?

Für die Annahme einer Fettbildung aus Eiweiß schienen ferner Versuche von *Hofmann* an Fliegenlarven zu sprechen. *Hofmann*[5]) sammelte Fliegeneier und bestimmte in einem Teil davon den Fettgehalt. Den Rest der Eier züchtete er auf defibriniertem Blut. Dieses enthielt 0·032% Fett.

---

[1]) *G. Rosenfeld:* Ergebn. d. Physiol. **2**. I. 59. (1903).

[2]) Auch die aus dem Körper entfernte Leber zeigt Verfettung, wenn Phosphor durch sie durchgeleitet wird. Vgl. *C. Mavrakis:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **94**. (1904). — *P. Saxl: Hofmeisters* Beitr. **10**. 447 (1907). — *L. Hess* und *P. Saxl: Virchows* Archiv. **202**. 148. (1910). — Vgl. auch *F. Fischler* und *K. Bardach:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **78**. 435 (1912).

[3]) *Aschoff:* Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**. 1 (1909).

[4]) *Wilhelm Griesser:* Ebenda. **51**. 115 (1911). Hier findet sich weitere Literatur.

[5]) *Franz Hofmann:* Zeitschr. f. Biol. **8**. 153 (1872).

Die Fliegeneier besaßen 4·9% Fettsubstanzen. Die auf dem Blut gewachsenen Maden zeigten schließlich einen Fettgehalt, der den der Eier und des Blutes um das Zehnfache übertraf. Nun waren jedoch einesteils die Fettbestimmungen nicht einwandfrei und andernteils muß der Einwand erhoben werden, daß die auf dem Blut sich bald entwickelnden Pilzmassen die Umwandlung von Eiweißbausteinen in Fett vollzogen haben könnten. *O. Frank*[1]), der den Versuch mit möglichst entfettetem Fleisch wiederholte, kam zu keinem eindeutigen Resultate. Somit sind auch diese Versuche nicht geeignet, die Bildung von Fett aus Eiweiß zu beweisen.

Schließlich sei noch der sogenannten Leichenwachs- oder Adipozirebildung[2]) gedacht. Unter diesem Vorgang versteht man die Umwandlung von Leichen und Leichenteilen in eine wachsähnliche Masse. Mehr und mehr sieht man aus den Muskeln das Eiweiß verschwinden und an seiner Stelle ein Gemisch hoher Fettsäuren und von Seifen auftreten.[3]) Diese eigenartige Umwandlung beobachtet man besonders auf feuchten Begräbnisplätzen, wo eine langsame Zersetzung unter geringer Sauerstoffzufuhr vor sich geht. Durch genaue Verfolgung dieses Vorganges und vor allem durch direkte Versuche ist festgestellt worden, daß keine Umwandlung von Eiweiß in Fett vorliegt, sondern, daß das schon vorhandene Fett die Ursache der Leichenwachsbildung ist. Zum Teil kommt das an Ort und Stelle vorhandene Fett in Betracht, zum Teil handelt es sich um aus den übrigen Körperteilen durch Wasser eingespülte Abbauprodukte von Fettstoffen. Übrigens hätte auch der Beweis einer Abstammung des Fettes aus Eiweiß bei diesem Vorgang keine Rückschlüsse auf die Bildung von Fett aus solchem im lebenden tierischen Organismus gestattet, denn auch hier bleibt der Einwand, daß Mikroorganismen aller Art den Umbau vollzogen haben könnten, offen. Daß bestimmte Bakterien aus Eiweiß bzw. aus Aminosäuren Fett bilden können, scheint sichergestellt zu sein.[4]) Auf die Mitwirkung von Mikroorganismen wird auch die Fettbildung aus Eiweiß beim Reifen des Käses zurückgeführt.[5])

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch der Fettgehalt der Sekrete der Milch- und Talgdrüsen wiederholt auf Eiweiß zurückgeführt worden ist. Direkte Versuche brachten keine Bestätigung dieser Annahme. Eine eindeutige Entscheidung der Frage nach der Herkunft des Fettes der Sekrete ist übrigens schwer zu erbringen, weil der tierische Organismus über Fettvorräte verfügt und nicht auf das Fett der Nahrung angewiesen ist. Außerdem kommt stets die Umwandlung von Kohlehydraten in Fett in Betracht.

---

[1]) *Otto Frank:* Zeitschr. f. Biol. **35**. 549 (1897). — Vgl. ferner *Ernst Weinland:* Ebenda. **51**. 197 (1908); Biol. Zentralbl. **29**. 568 (1909).

[2]) Vgl. *Julius Kratter:* Zeitschr. f. Biol. **16**. 455 (1880). — *Erman:* Vierteljahresschrift f. gerichtl. Med. N. F. **37**. 51 (1882). — *E. Salkowski:* Festschr. für *Virchows* Jubiläum. 23. (1891). — *K. B. Lehmann:* Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg. 1888. — *Erwin Voit:* Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. und Physiol. in München. **4**. 50 (1888). — *Fr. Kraus:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **22**. 174 (1887).

[3]) Vgl. über die Zusammensetzung des Adipozire *Giovanni Issoglio:* Giorn. Farm. Chim. **65**. 361 (1916). — *R. F. Ruttan* und *M. J. Marshall:* Journ. of. biol. Chem. **29**. 319 (1917). — *S. Goy* und *E. Wende:* Biochem. Zeitschr. **131**. 8 (1922).

[4]) *S. P. Beebe* und *B. Buxton:* Americ. Journ. of Physiol. **12**. 466 (1905).

[5]) *Karl Windisch:* Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. **17**. (1600). — *H. Jacobsthal: Pflügers* Archiv. **54**. 484 (1893).

Nachdem wir die wichtigsten Versuche, die von verschiedenen Gesichtspunkten aus unternommen worden sind, um das Problem der Bildung von Fett aus Aminosäuren im tierischen Organismus zu lösen, erwähnt haben, wollen wir uns die Frage vorlegen, ob wir aus den erhaltenen Ergebnissen den Schluß ableiten dürfen, daß die tierische Zelle die erwähnte Umwandlung nicht zu vollziehen vermag. Dieser Schluß erscheint uns nicht berechtigt. Die vorliegenden Versuche haben nur bewiesen, daß unter den gewählten Bedingungen eine Überführung von Aminosäuren in Fett nicht feststellbar ist. Es ist gewiß nicht auffallend, wenn ein durch Phosphor schwer geschädigtes Organ keine komplizierten Umwandlungen vollzieht, und wenn ferner in der Leiche ein so eingreifender Vorgang nicht mehr stattfindet. Um die Frage nach der Fettbildung aus Eiweiß beziehungsweise aus Aminosäuren entscheiden zu können, muß der Versuch auf den normalen Organismus und ferner auf das überlebende Organ übertragen werden. Man wird Beziehungen bestimmter Eiweißbausteine zu den Komponenten der Fette suchen müssen.

Bei der Verfolgung des Fettstoffwechsels stoßen wir überall auf große Schwierigkeiten, sobald wir die Probleme schärfer fassen und eindeutige Antworten verlangen. Es ist keine dem Diabetes entsprechende Störung im Verlauf des Fettumsatzes und seiner Bausteine bekannt. Wir kennen keinen mangelhaften oder eigenartigen Abbau des Glyzerins und der Fettsäuren — abgesehen von der Azetonkörperbildung. Würden wir Hemmungen des Abbaus der Bausteine der Fette kennen, dann würden sich unsere Kenntnisse über die Wechselbeziehungen der Fette zu anderen Verbindungen rasch erweitern. Wir könnten dann genau so, wie bei den Kohlehydraten, nachforschen, ob die Menge der gebildeten Fettsäuren, bzw. des Glyzerins der zur Verfügung gestellten Fettmenge und dem aus Kohlehydraten sich bildenden Fett entspricht oder, ob es notwendig ist, auch auf die Aminosäuren zurückzugreifen. Vielleicht gelingt es der Forschung, experimentell eine Störung im Abbau der Bausteine der Fette zu erzeugen!

Eine Besonderheit des Fettstoffwechsels und im besonderen des Fettansatzes ist uns wohl bekannt, nämlich die sogenannte Fettsucht, Adipositas oder auch Obesitas genannt. Während beim normalen erwachsenen Individuum das Fettgewebe sich mit der übrigen Körpermasse in ein gewisses Gleichgewicht stellt — das Körpergewicht wird in engen Grenzen auf gleicher Höhe erhalten —, sehen wir, daß manche Menschen immer mehr an Gewicht zunehmen. Dieses Anwachsen des Körpergewichtes ist, wie leicht festgestellt werden kann, auf eine oft ganz gewaltige Zunahme des Fettgewebes zurückzuführen. Derartige Individuen leiden schwer. Sie müssen beständig eine große Last in Gestalt von Fett mit sich umhertragen. Diese stetige „Belastung" bleibt nicht ohne tiefgehenden Einfluß auf das Herz. Seine Arbeitsleistung ist erhöht. Es kommt infolge davon oft zu Störungen.

Wir können durch geeignete Maßnahmen — starke Zufuhr von Fettbildnern: von Fett und vor allem von Kohlehydraten, ferner Einschränkung des Verbrauches: Mangel an Muskelarbeit — schließlich jedes Individuum mehr oder weniger leicht zu einem Fettsüchtigen machen. Es sei an die Mästung der Straßburger Gänse und des Schlachtviehs erinnert. Gewiß kommen viele Fettsüchtige aus ganz denselben Gründen zu ihren gewaltigen Fettablagerungen. Es braucht die tägliche Zufuhr an Stoffen die Ausfuhr an Stoffwechselendprodukten gar nicht so sehr zu übertreffen, um schließ-

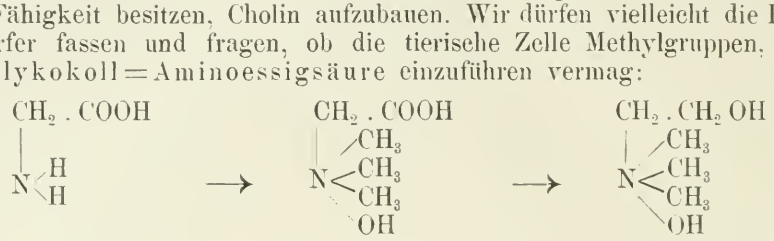
lich im Laufe der Monate und Jahre zu großen Ablagerungen zu führen. Es gibt nun ohne Zweifel Personen, die außerordentlich zu Fettablagerungen neigen, während andere, wie man sich ausdrückt, weniger dazu disponiert sind. Man hat daran gedacht, daß bei zu Fettsucht neigenden Individuen der Stoffwechsel aus irgend welchen Ursachen herabgesetzt sei. Doch ist dieser Ansicht widersprochen worden.[1]) Es ist auch kaum zu erwarten, daß die Fettsucht etwas Einheitliches darstellt, vielmehr haben neuere Forschungen mehr und mehr ergeben, daß ihr keine einheitliche Ursache zugrunde liegt. Besonders bedeutungsvoll sind in dieser Hinsicht Beobachtungen an Tieren und Menschen mit ausgeschalteten oder gestörten Funktionen bestimmter Organe geworden. So fand man bei Hunden, denen die Thymusdrüse[2]) fortgenommen war, ab und zu einen ganz außerordentlichen Fettansatz. Bekannt ist ferner die Fettsucht nach Kastration. Ihre Erklärung bereitet Schwierigkeiten, weil mit der Entfernung der Keimdrüsen ein tiefer Eingriff in eine ganze Reihe von Funktionen erfolgt. Das kastrierte Tier ist weniger lebhaft als das nicht kastrierte. Schon dieser Umstand kann von Einfluß auf den Stoffverbrauch im besonderen und auf den Fettumsatz sein. Besonders eingehend studiert ist die sogenannte hypophysäre Fettsucht. Sie wird in Zusammenhang mit einer Störung in der Inkretbildung des Mittellappens der Hypophyse gebracht. Auch die Schilddrüse ist in Beziehung zum Fettstoffwechsel gebracht worden. Einstweilen ist es unmöglich, abzugrenzen, an welcher Stelle das einzelne Organ in diesen eingreift. Es besteht die Möglichkeit, daß Fett gespart wird, weil andere Nahrungsstoffe in gesteigertem Maße verbraucht werden. Der vermehrte Fettansatz wäre in diesem Falle nur eine indirekte Folge einer Störung irgend eines Organes. Es kann jedoch auch der Fettumsatz direkt betroffen sein. Es bleibt auch die Möglichkeit eines vermehrten Fettansatzes infolge einer Störung im Abbau der Bausteine der Fette. Alle diese Möglichkeiten, die noch leicht vermehrt werden könnten, lassen es verständlich erscheinen, weshalb die bisherigen Stoffwechseluntersuchungen noch wenig übereinstimmende Ergebnisse gezeitigt haben.[2]) Man wird versuchen müssen, diejenigen Fälle von Störungen im Fettstoffwechsel, die in ihren Erscheinungen gleichartig sind, auf ihre Ursache zu prüfen und umgekehrt, bei gleichen Organstörungen festzustellen, ob die Folgeerscheinungen sich entsprechen.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß die meisten Phosphatide Glyzerin und Fettsäuren unter ihren Bausteinen besitzen, so drängt sich unmittelbar die Frage auf, ob die Fette keine Beziehungen zu Vertretern dieser Körperklasse haben. Wählen wir als Beispiel das Lezithin. Es enthält Glyzerin, Fettsäuren, Phosphorsäure und Cholin. Die Fettsäuren sind mit dem Glyzerin esterartig verbunden. Wir haben somit die gleiche Struktur, wie bei den Fetten, nur ist das dritte Hydroxyl des Glyzerins esterartig mit Phosphorsäure verknüpft. An diese reiht sich noch das Cholin an. Phosphorsäure steht dem Organismus zur Verfügung. Die Synthese von Glyzeryl-phosphorsäure dürfte der tierischen Zelle keine Schwierigkeiten bereiten. Es fragt sich nur, ob der

[1]) Vgl. die Literatur bei *A. Jaquet:* Ergebnisse der Physiologie. 2. I. 553 (1903). — *G. v. Bergmann:* Handb. d. Biochemie. 4. II. 208 (1910).

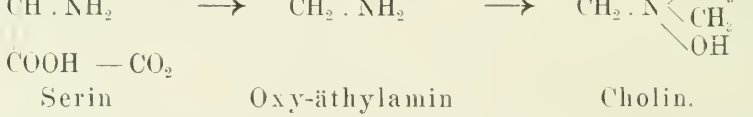
[2]) Vgl. *H. Hausleiter*. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 17. 1 (1915).

tierische Organismus Fettsäuren umwandeln kann. Wir haben bereits erwähnt, daß beobachtet worden ist, daß in der Leber gesättigte Fettsäuren in ungesättigte übergeführt werden.[1]) Es ist somit wohl möglich, daß die zur Synthese eines bestimmten Lezithins notwendigen Fettsäuren gebildet werden können. Es müßte der tierische Organismus nun nur noch die Fähigkeit besitzen, Cholin aufzubauen. Wir dürfen vielleicht die Frage schärfer fassen und fragen, ob die tierische Zelle Methylgruppen, z. B. in Glykokoll = Aminoessigsäure einzuführen vermag:



Aminoessigsäure = Glykokoll | Betain | Cholin.

Noch naheliegender ist die Annahme, daß das aus Phosphatiden gewonnene Oxyäthylamin zur Methylierung kommt. Dieses Amin könnte aus einer Aminosäure, und zwar aus Serin = α-Amino-β-oxypropionsäure entstanden sein, und zwar durch Kohlensäureabspaltung[2]):



Serin | Oxy-äthylamin | Cholin.

Wir werden bald erfahren, daß der tierische Organismus Methylgruppen[3]), Azetyl-, Phenylazetyl- und Benzoylgruppen an Aminogruppen anlagern kann. Es ist somit nicht ausgeschlossen, daß im tierischen Organismus Glykokoll in der eben dargestellten Weise durch Methylierung in Betain übergeführt wird. Dieses müßte dann allerdings noch zu Cholin reduziert werden[4]):

Seitdem wir wissen, daß der tierische Organismus aus β-Oxybuttersäure durch Oxydation Azetessigsäure bildet, und diese durch Reduktion wieder in die erstere Verbindung verwandeln kann, erscheint ein solcher Reduktionsvorgang als nichts Ungewöhnliches. Da jedoch zurzeit gar keine Beweise für die Bildung von Cholin aus Glykokoll vorliegen, muß es selbstverständlich dahingestellt bleiben, ob der tierische Organismus sich Cholin selbst darstellen kann.

Wir heben das Problem der Bildung von Cholin im tierischen Organismus deshalb so sehr hervor, weil Stoffwechselversuche vorliegen, die beweisen, daß manche Tiere Phosphatide auch dann in größerer Menge bilden können, wenn ihnen eine an solchen arme Nahrung zugeführt wird. So fütterte *Fingerling*[5])

[1]) Vgl. auch *H. S. Raper:* Journ. of Biol. Chem. **14**. 117 (1913).

[2]) Vgl. hierzu auch *F. F. Nord:* Biochem. Zeitschr. **95**. 271 (1919).

[3]) Vgl. hierzu *F. Hofmeister:* Archiv f. experimentelle Path. u. Pharm. **33**. 198 (1894). — *W. His:* Ebenda. **22**. 253 (1897).

[4]) Vgl. andere Möglichkeiten der Bildung von Cholin aus Aminosäuren. S. 255 und Vorlesung XXII und XXX.

[5]) *Gustav Fingerling:* Biochem. Zeitschr. **38**. 448 (1912).

Enten mit einer an organischen Phosphorverbindungen sehr armen Nahrung. Sie legten ebenso viele Eier, wie Tiere, die normales Futter erhielten. Die Eier enthielten den normalen Gehalt an Phosphatiden bzw. organischen Phosphorverbindungen. *Mc Callum*[1]) ernährte ferner drei Hühner lange Zeit mit fast fettfreier Nahrung. In etwa $3^1/_2$ Monaten legten die Tiere 57 Eier. Diese enthielten etwas über 9% Phosphatide. Es mußte in diesen Versuchen nicht nur eine vollständige Synthese der Phosphatide aus Bestandteilen der Fette — Fettsäuren und Glyzerin — erfolgt sein, sondern es bildeten den eigentlichen Ausgangspunkt des Aufbaus unzweifelhaft die Kohlehydrate. Aus ihnen mußten, da der Fettgehalt der Nahrung bei weitem nicht ausreichte, zuerst Fette, bzw. ihre Bausteine gebildet werden. Schließlich konnte auch in zahlreichen Versuchen gezeigt werden, daß Hunde an Gewicht stark zunehmen, wenn ihnen in der Nahrung nur die Bausteine der Fette, der Kohlehydrate und Eiweißstoffe verabreicht werden.[2]) Es wäre gesucht, wenn man annehmen wollte, daß in diesen Fällen neben den übrigen Stoffen nicht auch die Phosphatide vermehrt worden sind. *Röhmann*[3]) fütterte Mäuse mit Kasein, Vitellin, Hühnereiweiß, Stärke, Fett, Salzen und Malz ohne Lezithin. Sie gediehen ganz gut. Auch junge Tiere ließen sich mit diesem Futter aufziehen. Wir kommen somit zum Schlusse, daß Beobachtungen vorliegen, die beweisen, daß der tierische Organismus Phosphatide synthetisch bereiten kann. Er kann die einzelnen organischen Bausteine bilden und dann aus diesen und Phosphorsäure Phosphatide aufbauen. Es soll damit nicht gesagt sein, daß jeder tierische Organismus derartiger Synthesen fähig ist.[4]) Mit der Möglichkeit, daß der eine oder andere Vorgang bei verschiedenen Tieren verschieden verläuft, müssen wir immer rechnen. Es unterliegt jedoch wohl kaum einem Zweifel, daß jeder tierische Organismus sich die verschiedenartigen Phosphatide seiner Zellen nach erfolgtem Abbau der in der Nahrung zugeführten Phosphatidarten aufbauen kann.[5])

Bereitet es schon sehr große Schwierigkeiten, den Fetten und ihren Bausteinen im Zellstoffwechsel zu folgen, so ist es zurzeit ganz unmöglich, etwas über das Verhalten der verschiedenen Phosphatide in den Geweben auszusagen. Wir können nur in Analogie mit den Fetten annehmen, daß die vom Darm aufgenommenen Abbaustufen der Phosphatide entweder als solche zum Transport kommen, oder aber es erfolgt schon in Darmwandzellen oder auch im Lymphgewebe eine Synthese. Auf alle Fälle wird die einzelne Körperzelle zum Aufbau ihrer eigenen Phosphatide von deren Bausteinen ausgehen müssen. Werden ihr diese nicht in freiem Zustand zugeführt, dann wird sie sich diese durch Abbau von Phosphatiden bereiten. Sicher festgestellt ist, daß jede einzelne Körperzelle Phosphatide als unentbehrliche Bestandteile enthält. Es gilt dies sowohl für die Pflanzen- als auch die Tierwelt. In besonders hervorragendem Maße

[1]) *E. N. Mc Callum, I. G. Halpin* und *A. H. Drescher:* Journ. of. Biol. Chem. **13**, 219 (1912).

[2]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 22 (1912). — Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. J. Springer. Berlin 1912.

[3]) *F. Röhmann:* Biochem. Zeitschr. **64**. 30 (1914).

[4]) Vgl. dazu auch *S. Dezani:* Biochimica a Terapia spuria. **11**. 1 (1914). — *W. Stepp:* Zeitschr. f. Biol. **66**. 350 (1916).

[5]) Vgl. hierzu z. B. *V. Henriques* und *C. Hansen:* Skandin. Archiv f. Physiol. **14**. 390 (1903).

sind die Phosphatide am Aufbau des gesamten Nervensystems beteiligt. So lange wir jedoch die einzelnen Vertreter dieser Körperklasse nicht genauer kennen, ist es unmöglich, ihre Beteiligung an bestimmten Zellvorgängen und vor allem die Art ihres Eingreifens in den Zellstoffwechsel durch genaue Versuche aufzuklären.

Hervorheben möchten wir noch die folgende wichtige Beobachtung. Das Gewebe des Zentralnervensystems besteht bekanntlich aus grauer und weißer Substanz. Beide enthalten Mineralstoffe, Eiweißstoffe, Kohlehydrate, Phosphatide, Cholesterin und Cholesterinester. Es ist außerordentlich interessant, daß die Eiweißstoffe beider Substanzarten die gleichen Aminosäuren und diese in gleichen Mengenverhältnissen besitzen.[1]) Trotzdem können in ihrer Struktur große Unterschiede vorhanden sein. Immerhin weist die erwähnte Feststellung auf eine große Ähnlichkeit der Proteine der grauen und weißen Substanz hin, und man gewinnt den Eindruck, als ob die mannigfaltigen Vertreter der Klasse der Phosphatide den morphologisch und funktionell verschiedenen Bestandteilen des Nervensystems ihre spezifischen Eigenschaften verliehen. Der Umstand, daß der Infunktionsnahme mancher Nervenbahnen die Bildung der an Phosphatiden reichen Markscheide vorausgeht, weist auch auf ihre hohe Bedeutung hin.

Die Phosphatide werden in den Zellen durch Fermente in ihre Bausteine zerlegt. Hierbei dürfte es zur Bildung von Glyzeryl-phosphorsäure, von Fettsäuren und Cholin kommen. Die erstere Verbindung wird dann weiter in Glyzerin und Phosphorsäure gespalten.[2]) Die stickstoffhaltige Base Cholin wird in allen Geweben[3]), in geringen und wechselnden Mengen auch im Blutplasma[4]) angetroffen. Sein Vorkommen ist zunächst mit dem Phosphatidstoffwechsel in mehr oder weniger direkten Zusammenhang zu bringen. Es ist beim Auf- und Abbau von Phosphatiden als Zwischenstation zu erwarten. Darüber hinaus kommt dem Cholin im Organismus noch eine besondere Bedeutung zu.[5]) Von besonders großem Interesse ist die Beobachtung von *le Heux*[6]), wonach Cholin die Darmbewegung anregt. Es wirkt auf den *Auerbach*schen Plexus ein. Das Cholin gehört offenbar in die Reihe jener Stoffe, die Inkretstoffe bzw. Endokretstoffe[7]) genannt worden sind. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß wahrscheinlich nicht nur Cholin als solches, sondern esterartige Verbindungen mit Säuren als Erreger der Darmbewegung in Frage kommen.

[1]) *Emil Abderhalden* und *Arthur Weil*: Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**. 207 (1912); **83**. 207 (1912).

[2]) *Paul Grosser* und *Josef Husler*: Biochem. Zeitschr. **39**. 1 (1912).

[3]) *Carl Schwarz* und *R. Lederer*: *Pflüger*s Archiv. **124**. 353 (1908). — *W. Webster*: The Biochem. Journ. **4**. 117 (1909). — *J. Gautrelet*: C. r. de l'Ac. des Sciences. **148**. 995 (1909). — *G. Totani*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **65**. 86 (1910). — *Tosaku Kinoshita*: *Pflüger*s Archiv. **132**. 606 (1910). — *A. Lohmann*: Zeitschr. f. Biologie. **56**. 1 (1911). — *M. Guggenheim* und *W. Löffler*: Biochem. Zeitschr. **74**. 208 (1917).

[4]) *E. Letsche*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **53**. 31 (1907).

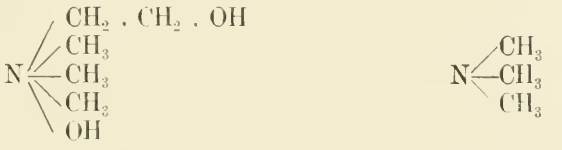
[5]) Vgl. z. B. *Otto v. Fürth* und *Carl Schwarz*: *Pflüger*s Archiv. **124**. 427 (1900). — *Carl Schwarz*: Zentralbl. f. Physiol. **23**. Nr. 11 (1910).

[6]) *J. W. le Heux*: *Pflüger*s Archiv. **173**. 8 (1918); **179**. 177 (1920); **190**. 280, 301 (1921). — *K. Arai*: Ebenda. **193**. 359 (1922); **195**. 398 (1922). — Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer*: Ebenda. **194**. 168 (1922).

[7]) Vgl. hiezu *Emil Abderhalden*: *Pflüger*s Archiv. **195**. 482 (1922).

Am wirksamsten ist der Essigsäurecholinester.[1]) Als weniger wirksam erwies sich die Propionsäureverbindung, und noch viel geringer ist die Wirkung des n-Buttersäureesters. Es spricht vieles dafür, daß solche esterartige Verbindungen zwischen Cholin und Säuren durch Fermentwirkung in der Darmwand gebildet werden.[2]) Erwähnt sei noch, daß Cholin bei intravenöser Zufuhr vorübergehende Blutdrucksenkung bewirkt.[3]) Ob dieser Beobachtung eine Bedeutung für die Blutdruckregelung im Organismus zukommt, steht dahin. Es ist auch beobachtet worden, daß bei Reizung von Muskeln ihr Cholingehalt ansteigt.[4])

Die Bausteine Glyzerin und Fettsäuren der Phosphatide werden in der gleichen Weise weiter verarbeitet, wie die entsprechenden Bestandteile der Fette. Die Phosphorsäure kann weiter Verwendung finden, oder sie kommt durch die Nieren oder die Darmwand zur Ausscheidung. Über den weiteren Abbau des Cholins wissen wir noch nichts Genaues. Das im Harn in Spuren aufgefundene Trimethylamin[5]) steht vielleicht mit dem Cholin in direktem Zusammenhang:



Cholin Trimethylamin.

Es scheint übrigens im Harne nur zum geringsten Teil in freiem Zustande, sondern vielmehr in einer noch unbekannten Bindung vorzukommen.[6]) *Kutscher*[7]) hat Basen aus dem Harn gewonnen, die Trimethylamin abspalten.

Noch lückenhafter als unsere Kenntnisse über das Verhalten der Phosphatide im Zellstoffwechsel sind diejenigen über die Beteiligung der Sterine, und insbesondere des Cholesterins an bestimmten Zellvorgängen. Wir wissen nur so viel ganz sicher, daß bei Aufnahme von Pflanzennahrung Cholesterin in den tierischen Geweben erscheint, wenigstens konnte bis jetzt in keinem Falle ein Phytosterin jenseits des Darmkanals aufgefunden werden. Daraus geht hervor, daß beim Pflanzenfresser das zugeführte Phytosterin in Cholesterin übergeht.

---

[1]) *Reid Hunt:* Journ. Pharm. Therap. **7**. 301 (1915).

[2]) Vgl. hiezu *J. W. Le Heux: Pflügers* Archiv. **190**. 280 (1921).

[3]) *E. Geiger* und *O. Loewi:* Biochem. Zeitschr. **127**. 174 (1922).

[4]) Vgl. u. a. *Swale Vincent* und *W. Cramer:* Journ. of Physiol. **30**. 143 (1903). — *A. Lohmann: Pflügers* Archiv. **118**. 215 (1907); **128**. 142 (1909). — *Swale Vincent* und *Sheen:* Journ. of Physiol. **29**. 242 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Franz Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **65**. 420 (1910); **74**. 253 (1910). — *Franz Müller: Pflügers* Archiv. **134**. 289 (1910). — *J. Pal:* Zentralbl. f. Physiol. **24**. (1910). — *L. B. Mendel* und *F. B. Underhill:* Zentralbl. f. Physiol. **24**. Nr. 7 (1910). — Vgl. auch *G. Modrakowski: Pflügers* Archiv. **124**. 601 (1908); **133**. 291 (1910). — *L. Popielski:* Ebenda. **128**. 191, 222 (1909). — *Reid Hunt* und *R. de M. Taveau:* Hygien. Laborat. Bulletin Nr. **73**. 1 (1911).

[5]) *Filippo de Filippi:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **49**. 433. (1907). — Vgl. auch *Aldo Patta:* Arch. d. Farmacol. sperim. **18**. 284 (1914).

[6]) Vgl. *Takeda: Pflügers* Archiv. **129**. 82 (1909). — *T. Kinoshita:* Zentralbl. f. Physiol. **24**. Nr. 17 (1910). — *C. Dorée* und *F. Golla:* Biochem. Journ. **5**. 306 (1911).

[7]) *Fr. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **51**. 457 (1907). — Vgl. auch *Kutscher* und *Lohmann:* Ebenda. **48**. 422 (1906); **49**. 81 (1906).

Das gleiche ist natürlich beim Omnivoren der Fall, wenn er Phytosterine aufnimmt. Das Cholesterin der Fleischnahrung braucht nicht umgewandelt zu werden, denn bis jetzt ist bei den höheren Tieren nur ein Zoosterin, nämlich das Cholesterin, beobachtet worden. Über das Verhalten des Cholesterins im Darmkanal, seine Resorption und seinen Transport nach den Geweben ist uns nichts Sicheres bekannt. Da nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse kein Anhaltspunkt dafür vorliegt, daß der tierische Organismus Cholesterin aus einer anderen Gruppe von Verbindungen synthetisch bereiten kann, müssen wir annehmen, daß das mit der Nahrung aufgenommene Sterin zur Resorption kommt und die einzige Quelle für das Cholesterin des Organismus darstellt.[1]) Die Galle dürfte bei der Aufnahme der Sterine als Lösungsmittel eine bedeutsame Rolle spielen. Cholesterinfettsäureverbindungen werden wahrscheinlich im Darme in ihre Bausteine zerlegt. Bemerkt sei noch, daß manche Beobachtungen dafür sprechen, daß die Nebennieren direkte Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel haben, doch reichen die Befunde noch nicht aus, um bestimmte Schlüsse zu ziehen.[2]) Sie sollen vor allem bei der Bildung von Cholesterinfettsäureester eine Rolle spielen, doch darf als erwiesen angesehen werden, daß andere Gewebe diese Synthese auch vollziehen können, ja es fehlt nicht an Forschern, die der Meinung sind, daß die Nebennieren die Cholesterinester nicht selbst bilden, sondern diese auf dem Blutwege zugeführt erhalten und speichern.[3]) Auch die Corpora lutea sollen im Cholesterinstoffwechsel eine besondere Stellung einnehmen.[4])

Jede einzelne Zelle besitzt Sterine. Es ist auffallend, daß in der Wirbeltierreihe nur ein Sterin anzutreffen ist, nämlich das Cholesterin. Es besitzt somit keinen arteigenen Charakter. Es steht damit mit dem Glykogen und auch mit manchem Reservefett in einer Linie. Durch die

[1]) Manche Angaben der Literatur über das Auftreten von großen Cholesterinmengen unter pathologischen Bedingungen eröffnen die Möglichkeit, daß der tierische Organismus Cholesterin aus irgend welchen Verbindungen bereiten kann. Dieser besonders von *Adrien Grigaut* (Le cycle de la cholestérinémie, vgl. Zitat) gezogene Schluß ist jedoch so lange als verfrüht zu betrachten, als quantitative Bestimmungen über die mit der Nahrung zugeführten Sterine, den Gehalt des Organismus an Cholesterin und endlich die Ausscheidung dieser Verbindung nicht vorliegen. Zu bedenken ist vor allem, daß bis jetzt kein Beweis dafür vorliegt, daß der tierische Organismus der Ringbildung fähig ist. Es müßte also für die Cholesterinbildung schon ein Material in Frage kommen, daß zyklisch gebaut ist. Einstweilen ist ein solches unbekannt. Vgl. auch *Hugo Pribram:* Biochem. Zeitschr. **1**. 413 (1906). — *H. A. Klein:* Ebenda. **29**. 465 (1910) und vor allem die zahlreichen Arbeiten von *Gardner* und seinen Mitarbeitern über die Bedeutung des Cholesterins für die tierische Zelle. Vgl. z. B. *Charles Dorée* und *J. A. Gardner:* Proceed. of the Royal Soc. **80**. 227 (1908). — *G. W. Ellis* und *J. A. Gardner:* Ebenda. **84**. 461 (1912); **85**. 385 (1912). — *J. A. Gardner* und *P. E. Lander:* Proceed. Roy. Soc. Lander. Soc. B. **87**. 229 (1914). — *P. E. Lander:* Biochem. J. **9**. 78 (1915). — *S. Dezani:* Archiv. d. Farmacol. sperim. **17**. 4 (1914). — *S. Dezani* und *F. Catoretti:* Ebenda. **19**. 1 (1914). — *A. Chauffard, Guy Laroche* und *A. Grigaut:* Ann. de méd. **8**. 149 (1920). — *J. Gardner* und *F. W. Fox:* Proceed. of royal Soc. B. **92**. 358 (1921). — *D. Klinkert:* Berliner klin. Wochenschr. **50**. 820 (1913), hier findet sich viel Literatur.

[2]) *Albrecht* und *Weltmann:* Wiener klin. Wochenschr. 483 (1911). — *K. Kawamura:* Die Cholesterinverfettung. Gustav Fischer. Jena 1911. — *L. Aschoff:* Wiener klin. Wochenschr. Nr. 16 (1911). — *L. Wacker* und *W. Hueck:* Archiv f. experiment. Path. u. Pharm. **71**. 373 (1913).

[3]) Vgl. zu diesem Probleme *M. Landau* und *J. W. Mc Nee:* Beiträge zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol. **58**. 667 (1914).

[4]) *Adrien Grigaut:* Le cycle de la cholestérinémie. G. Steinheil. Paris 1913.

Kuppelung mit Fettsäuren können jedoch eigenartige Verbindungen hervorgehen, doch sind die Möglichkeiten verschiedener Verbindungen dadurch stark beschränkt, daß nur eine Hydroxylgruppe zur Bindung mit Fettsäuren zur Verfügung steht. Allerdings könnten wieder Verschiedenheiten dadurch bedingt sein, daß die Cholesterinester unter sich in ganz verschiedenem Mischungsverhältnis vorkommen und vielleicht auch mit den übrigen Fetten in verschiedenartigstem Gemenge sich finden. Einstweilen kennen wir allerdings nur wenige Cholesterinester als Bestandteile tierischer Zellen und des Blutplasmas. Bemerkenswert ist der schwankende Gehalt selbst paariger Organe an Cholesterin und besonders an Cholesterinester. Im Blutplasma soll das Verhältnis des freien Cholesterins zu Cholesterinester unter normalen Verhältnissen konstant sein.[1]) Auch die roten Blutkörperchen haben einen für jede Tierart charakteristischen, konstanten Gehalt an freiem Cholesterin.[2])

Manche Forscher sind der Ansicht, daß das Cholesterin als ein Stoffwechselendprodukt der Zellen aufzufassen ist. Es soll als solches hauptsächlich durch die Galle zur Ausscheidung gelangen. Diese Ansicht ist ohne Zweifel ganz unhaltbar und kann nur zu einer Zeit entstanden sein, in der der Bau des Cholesterins unbekannt war. Jetzt wissen wir, daß es sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß Cholesterin mit irgend einer Abbaustufe der Fette, Kohlehydrate und Eiweißstoffe in direktem Zusammenhang steht. Das Cholesterin hat vielmehr höchst wahrscheinlich einen für sich abgeschlossenen Stoffwechsel. Sein Auftreten in jeder einzelnen Zelle, seine Beteiligung am Aufbau besonderer Fette, die Umwandlung der Phytosterine in das Zoosterin Cholesterin, das sind alles Momente, die es als ganz ausgeschlossen erscheinen lassen, daß dem Cholesterin im Zellstoffwechsel nicht eine hohe Bedeutung zukommt.

Von größter Bedeutung ist der S. 230 erwähnte enge Zusammenhang des Cholesterins und gewiß der Sterine überhaupt mit den Paarlingen der Gallensäuren: Cholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure. Damit ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Weg des Abbaues von Cholesterin aufgewiesen.[3])

Das Cholesterin ist in seiner Verbindung mit Fettsäuren ohne Zweifel als Zellbaustein zu betrachten. Das freie Cholesterin hingegen dürfte als ein wichtiges Agens in jeder einzelnen Zelle in irgend welche noch unbekannte Vorgänge eingreifen. An Vermutungen über die Rolle des Cholesterins im Zellstoffwechsel fehlt es nicht, doch sind diese meistens wenig begründet. Meist wird das Cholesterin in seinen Funktionen mit den Phosphatiden in Zusammenhang gebracht. Vielleicht gibt die folgende Beobachtung Hinweise auf die Rolle, die das Cholesterin im tierischen Organismus spielt.

Um die folgenden Versuche zu verstehen, müssen wir kurz vorausschicken, daß das Blut Plasma — eine eiweiß- und salzreiche Flüssigkeit

[1]) Vgl. *W. R. Bloor* und *A. Knudson:* J. of biol. chem. 29. 7 (1917).

[2]) *Th. E. Hess-Thaysen:* Biochem. Zeitschr. 62. 115 (1914).

[3]) Der Versuch durch Verfütterung von Cholesterin den Gehalt der Galle an Gallensäuren zu steigern hatte keinen Erfolg. [Vgl. *M. G. Foster, C. W. Hooper* und *G. H. Whipple:* The J. of biol. Chem. 38. 421 (1919).] Das schließt natürlich nicht aus, daß trotzdem die erwähnten Gallensäurepaarlinge von Cholesterin abstammen.

— und außerdem Formelemente — Zellen — besitzt. Zu den letzteren gehören die roten Blutkörperchen. Sie enthalten einen roten Farbstoff, Blutfarbstoff genannt. Wir können ihn in mannigfacher Weise von den Blutkörperchen abtrennen. Einmal können wir die Blutkörperchen durch verschiedene Maßnahmen zerstören. Wir kennen jedoch auch Mittel, die, ohne das Stroma der Zelle sichtbar zu verändern, schon in Spuren bewirken, daß die roten Blutkörperchen ihren Farbstoff abgeben. Man nennt diesen Vorgang Hämolyse und die Stoffe, die ihn bewirken, Hämolysine. Hämolysierende Wirkungen hat z. B. das Gift der Brillenschlange, Kobragift genannt. Hämolysine sind ferner aus Kreuzspinnen (Arachnolysin), aus Bakterienkulturen usw. gewonnen worden. Besonders wichtig ist, daß auch im Pflanzenreich hämolytisch wirkende Stoffe vorkommen. Dahin gehören die in einer Reihe von Pflanzen aufgefundenen Saponine. Sie gehören zu den Glukosiden.[1])

Geben wir z. B. zu Rinderblut eine ganz geringe Menge von Kobragift, dann erkennen wir bald das Eintreten der Hämolyse daran, daß das vorher undurchsichtige Blut sich allmählich in eine durchsichtige, rote Lösung verwandelt. Entfernen wir aus Blut das Plasma durch Zentrifugieren — die spezifisch schwereren Formelemente setzen sich am Boden des Zentrifugiergefäßes ab, das Plasma kann dann leicht abgehoben werden —, und waschen wir die roten Blutkörperchen mit isosmotischer Kochsalzlösung vollständig frei von anhaftendem Plasma, dann erhalten wir beim Zusatz von Kobragift zu den in isotonischer Kochsalzlösung suspendierten roten Blutzellen keine Hämolyse. Geben wir nunmehr Plasma zu der Suspension der roten Blutkörperchen hinzu, dann erhalten wir sofort Hämolyse.[2]) An Stelle von Plasma können wir nun auch, wie *Kyes*[3]) zeigte, Lezithin verwenden. Dieses wird unter der Wirkung des Kobragiftes in ein hämolytisch wirksames Produkt umgewandelt. Die hämolysierende Verbindung ist Lysozithin genannt[4]) und als Anhydrid des Monopalmityllezithins erkannt worden.[5]) Das Kobragift spaltet aus dem Lezithin Ölsäure ab. Es wirkt wie ein Ferment und enthält offenbar eine Phosphatidase, bzw. Lezithase. Der Abbau vollzieht sich in zwei Phasen. Zuerst entsteht das erwähnte stark hämolysierende Produkt und darauf eine hämolytisch unwirksame Substanz. Kalksalze begünstigen die fermentative Spaltung.[6]) Interessanterweise kann man die Wirkung des Lezithins durch Zusatz einer Cholesterinemulsion aufheben. Das Cholesterin wirkt in gewissem Sinne als Antagonist des Lezithins. Wichtig ist, daß das Cholesterin seine Wirksamkeit einbüßt, wenn seine Hydroxylgruppe besetzt ist.[7]) Ein Cholesterinester ist z. B. unwirksam.

---

[1]) Vgl. S. 72.

[2]) Die Saponinhämolyse wird durch Serum umgekehrt gehemmt.

[3]) *S. Flexner* und *H. Noguchi:* Journ. of experim. Med. **6**. Nr. 3 (1912). — *Preston Kyes:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 38/39 (1902); Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 273 (1904). — *P. Kyes* und *Hans Sachs:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 2—4 (1903). — Vgl. auch *Ransom:* Deutsche med. Wochenschr. 1901.

[4]) *C. Delezenne* und *Ledebt:* Compt. rend. **155**. 1101 (1903).

[5]) *C. Delezenne* und *E. Fourneau:* Bull. Soc. Chim. de France. [4.] **15**. 421 (1914).

[6]) *R. Kudicke* und *H. Sachs:* Biochem. Zeitschr. **76**. 359 (1917).

[7]) Vgl. hierzu *W. Hausmann: Hofmeisters* Beitr. **6**. 517 (1905). — *Emil Abderhalden* und *Le Count:* Z. f. experim. Path. u. Ther. **2**. 199 (1905).

Die hemmende Wirkung des Cholesterins im erwähnten Versuche kann verschiedene Ursachen haben. Forschungen von *Windaus*[1]) führten zu der Vermutung, daß bei der Beeinflussung der Kobragiftwirkung durch Sterine ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie bei der Hemmung der Hämolyse mittelst Saponin durch die gleichen Verbindungen. *Windaus* konnte nämlich zeigen, daß beim Zusammenbringen von Cholesterin und Digitonin — einem Saponin — eine Verbindung auftritt. Es entsteht Digitonin-cholesterid. Auch andere Saponine, wie Solanin und Zyklamin, ergeben mit Cholesterin wohlcharakterisierte Verbindungen. Cholesterinester dagegen binden sich mit Saponinen nicht. Diese Beobachtungen eröffnen die Möglichkeit, daß sich aus dem Kobragift, das ohne Zweifel ein Gemisch verschiedener Giftkomponenten darstellt, das bei der Erzeugung der Hämolyse wirksame Prinzip mittels Cholesterin als Cholesterid abtrennen läßt. Wir hätten uns nach diesen Ergebnissen die Wirkung des Cholesterins in der Weise vorzustellen, daß es das die Hämolyse bewirkende Produkt durch Bindung festlegt und sein Molekül dabei so verändert, daß es unwirksam wird. Bewiesen ist diese Annahme nicht. Es ist ganz gut möglich, daß das Cholesterin rein physikalisch wirkt. So ist z. B. seine hemmende Wirkung auf die Kobralezithidhämolyse auf eine stabile Emulgierung des Cholesterins zurückgeführt worden.

Es ist von großem Interesse, daß nicht jede Blutkörperchenart und nicht alle Blutkörperchen der gleichen Art immer im gleichen Maße widerstandsfähig oder empfindlich gegen Lezithin + Kobragift sind. Man könnte sich folgendes Bild von dieser Erscheinung machen. Das rote Blutkörperchen enthält freies Cholesterin und Cholesterinester. Ferner dürfte neben freiem Phosphatid — freiem Lezithin — auch gebundenes zugegen sein. Verfügt die Zelle in einem gegebenen Moment über viel freies Cholesterin und wenig freies Lezithin, dann wird mehr Lezithin zugefügt werden müssen, um die Wirkung des Cholesterins zu überbieten. Umgekehrt wird beim Zusatz von ganz wenig Lezithin Hämolyse eintreten, wenn die Zelle wenig freies Cholesterin zur Verfügung hat. Es ist auch beobachtet worden, daß gewaschene rote Blutkörperchen ohne jeden Zusatz von Lezithin Hämolyse zeigten, wenn sie mit Kobragift in Berührung kamen. Man kann auf diesem Wege geradezu die Widerstandsfähigkeit von roten Blutkörperchen „austitrieren".[2])

Es ist möglich, daß innerhalb des Organismus Cholesterin und Phosphatide in ähnlicher Weise zusammenwirken, wie wir es bei dem besprochenen Reagenzglasversuch gesehen haben. Bald könnte die Zelle Cholesterinester verseifen und das freie Cholesterin zur Wirkung bringen, bald könnte solches gebunden und so seiner Wirkung beraubt werden. Auch die Phosphatide werden vielleicht von der Zelle in gleicher Weise bald aktiviert, bald in den unwirksamen Zustand überführt. Die Zelle wird vielleicht auf diese Art und Weise vor manchen Schädigungen, die ihr drohen, bewahrt.

Immer mehr bricht sich die Anschauung Bahn, daß Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatide, Fette oder auch nur einzelne dieser Verbindungen, wie Cholesterin und Phosphatide, einen tiefgehenden Einfluß

[1]) *A. Windaus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 42. 238 (1909).

[2]) Vgl. hierzu u. a. *Emil Abderhalden* und *Werner Buchal:* Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 37. H. 3 (1911). — *Emil Abderhalden* und *Arthur Weil:* Ebenda. 38. 1 (1912).

auf den physikalisch-chemischen Zustand der Zellinhaltsstoffe und vor allem auch auf die Blutbestandteile und insbesondere auf die Proteine besitzen.[1]) Eine Änderung in den normalen Wechselbeziehungen aller dieser Stoffe zueinander, die durch ein bestimmtes Mengenverhältnis derselben bedingt sind, macht sich in mannigfachen Störungen geltend. Wir werden später (vgl. Band 2, Vorlesung V—XII) auf diese wichtigen Funktionen bestimmter Zell- und Blutinhaltsstoffe noch zurückkommen.

Wir kennen auch eine Überflutung des Blutplasmas mit Cholesterin — eine Hypercholesterinoplasmie — und wissen, daß Cholesterinester sich in größeren Mengen in veränderten Geweben — primär oder sekundär ist noch fraglich — ablagern können. So hat man bei Diabetes melitus wiederholt eine Hypercholesterinoplasmie beobachtet. Auch während der Schwangerschaft und bei bestimmten Formen der Erkrankung der Nieren[2]) ist ein Ansteigen des Gehaltes des Blutplasmas an Cholesterin beobachtet worden.[3]) *L. Wacker* und *W. Hueck*[4]) berichten, daß durch vermehrte Zufuhr von Cholesterin experimentell eine Atherosklerose genannte Veränderung der Arterienwand herbeigeführt werden kann. Ferner zeigte es sich, daß auch die sogenannten Xanthome (Xanthelasma) — eigenartige, gelb gefärbte Geschwülste der Haut — in großer Menge Cholesterinester enthalten.[5])

Zahllos sind die Funktionen, die man den Phosphathiden im Zell- und Gesamtstoffwechsel zugeschrieben hat.[6]) Der Befund von Eisen[7]) in Phosphatiden hat zu der Annahme geführt, daß sie bei den Oxydationsvorgängen eine wichtige Rolle spielen. Man hat sie auch als Fermente und Aktivatoren von solchen angesprochen. Ferner hat man vermutet, daß sie imstande seien, Fermentwirkungen zu hemmen oder gar zu unterdrücken.[8]) Eine große Rolle spielen die Phosphatide und die Sterine in der Immunitätsforschung. Es ist hier nicht der Ort, auf diese Befunde einzugehen.[9]) Sie werden ohne Zweifel erst dann eine sichere

[1]) Es sei z. B. verwiesen auf *R. Brinkman* und *E. van Dam:* Biochem. Zeitschr. **108**. 35. 52. 61 (1920). — *R. Brinkman* und *H. Wastl:* Ebenda. **124**. 25 (1921). — *Fritz Eichholz:* Ebenda. **128**. 310 (1922). — Hier müßte auch die gesamte neuere Literatur über das Wesen des Lues-Nachweises nach *Wassermann, Sachs-Georgi, Meinicke, Dold* usw. angeschlossen werden, denn es stellt sich immer mehr heraus, daß Zustandsänderungen von Plasmaproteinen beim Zustandekommen der einzelnen Reaktionen Vorbedingung sind!

[2]) Vgl. u. a. *A. Hahn* u. *E. Wolff:* Z. f. klin. Med. **92**. 393 (1921).

[3]) *Adrian Grigaut:* Le cycle de la cholestérinémie. G. Steinheil. Paris 1913. — Vgl. auch *W. R. Bloor:* J. of biol. Chem. **49**. 201 (1921). — *P. Sisto:* Ann. di clin. med. **11**. 14 (1921).

[4]) *L. Wacker* und *W. Hueck:* Münchener med. Wochenschr. **60**. 2097 (1913). — Vgl. auch *Karthe Dewey:* Arch. of internal. Med. **17**. 757 (1916).

[5]) *F. Pinkus* und *C. Pick:* Deutsche med. Wochenschr. 1426 (1908). — *J. Pringsheim:* Ebenda. 2445 (1908). — Vgl. ferner: *M. Versé: Zieglers* Beitr. **52**. Dezember (1911). — *F. Rosenthal* und *R. Braunisch:* Z. f. klin. Med. **92**. 429 (1921). — *P. Sisto:* Giorn. di clin. med. **2**. 210 (1921).

[6]) Wir kommen auf die Frage noch bei der Besprechung der sog. Nutramine zurück.

[7]) Vgl. *W. Glikin*: Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **41**. 910 (1908). — *M. Gonnermann:* Biochem. Zeitschr. **95**. 286 (1919). — *H. van den Bergh, P. Müller* und *J. Broekmeyer:* Biochem. Zeitschr. **108**. 279 (1920).

[8]) Vgl. hierzu *M. Siegfried:* Biochem. Zeitschr. **86**. 98 (1918).

[9]) Vgl. hierzu die umfassende Übersicht bei *Iwar Bang:* Chemie und Biochemie der Lipoide. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1911.

Grundlage erhalten, wenn wir die Phosphatide besser kennen. Solange wir noch mit dem Sammelnamen „Lipoide" operieren müssen, und wir nicht genau wissen, was er eigentlich alles umfaßt, besteht die Gefahr, daß durchaus verschiedene Wirkungen auf eine bestimmte Gruppe von Verbindungen zurückgeführt werden. Beinahe alles, was man in der Zelle nicht genau definieren kann, wird in dem Sammelnamen „Lipoide" untergebracht, sofern das Produkt in den Löslichkeitsverhältnissen einigermaßen mit denen der Fette übereinstimmt. Wenn wir in der Literatur der Angabe begegnen, daß jemand mit Lezithinen gearbeitet und damit bestimmte Beobachtungen gemacht hat, dann können wir nie wissen, ob der Betreffende wirklich Lezithin in Händen hatte, weil diese Verbindung so leicht veränderlich ist. Dazu kommt, daß Fette, Phosphatide und Sterinester alle möglichen Verbindungen mitlösen. Man findet z. B. die Phosphatide nie aschefrei. Es kann nicht genug betont werden, daß die Phosphatide ein ganz heterogenes Gemisch von Verbindungen verschiedener Art darstellen, und daß vor allem der Begriff „Lipoide" einen zurzeit chemisch gar nicht definierbaren Sammelbegriff für alle Verbindungen mit Löslichkeitsverhältnissen, die denen der Fette mehr oder weniger entsprechen, darstellt.

Den Phosphatiden ist im Verein mit den Fetten, Sterinen und Sterinestern eine besondere Bedeutung als Lösungsmittel für bestimmte Verbindungen zugeschrieben worden.[1]) Wir werden auf diesen Punkt später zurückkommen, wenn wir die Rolle der anorganischen Stoffe und insbesondere der Ionen und ferner der Kolloide im Zellstoffwechsel kennen gelernt haben.

Werfen wir zum Schluß noch einmal einen Blick auf das Verhalten der Fette, Phosphatide und Sterine im tierischen Organismus! Wir sahen, daß er darauf eingerichtet ist, die zusammengesetzten Verbindungen im Darmkanal in ihre Bausteine zu zerlegen. Dieser Abbau ist notwendig, um zu Produkten zu gelangen, die in Wasser löslich und diffundierbar sind. Gleichzeitig wird ferner der tierischen Zelle die Möglichkeit gegeben, aus dem Gemisch der Bausteine Fette und Phosphatide zu bilden, die dem Bau der einzelnen Zellen angepaßt sind. Die Fette gehen in Fettsäuren bzw. Seifen und Alkohol über, aus den Phosphatiden bilden sich ihre Bausteine, Fettsäuren bzw. Seifen, Glyzerin, Phosphorsäure und Cholin oder andere stickstoffhaltige Basen, sofern solche am Aufbau besonderer Vertreter dieser Körperklasse beteiligt sind. Dabei bleibt die Möglichkeit durchaus offen, daß die Hydrolyse nicht in jedem Falle eine vollständige ist, vielmehr auch zusammengesetzte Bruchstücke, wie Glyzeryl-phosphorsäure und Cholin, in Verbindung mit Phosphorsäure zur Resorption gelangen. Die Sterinester werden höchstwahrscheinlich auch verseift. Die resorbierten Bausteine der Fette werden teilweise schon in der Darmwand zusammengefügt. Wie umfassend diese Synthese ist, und ob sie wirklich ausschließlich in den Darmepithelien erfolgt, ist noch nicht festgestellt. Jedenfalls entsteht nicht immer die dem aufgenommenen Fett entsprechende Verbindung. Es sind nämlich Beobachtungen bekannt,

[1]) *Hans Horst Meyer:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **42**. 109 (1899). — *E. Overton:* Vierteljahresschr. d. naturf. Gesellsch. in Zürich. **44**. 88. (1894); Studium über die Narkose. Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Gustav Fischer. Jena 1901. — *Pflügers* Archiv. **92**. 115 (1902).

die beweisen, daß schon kurz nach der stattgehabten Resorption andere Fettarten auftreten können, als die, die aufgenommen wurden. Ferner müssen wir annehmen, daß resorbiertes Phytosterin sehr bald in Cholesterin übergeführt wird, wenigstens konnte bis jetzt in tierischen Geweben kein solches aufgefunden werden.

Es kann jenseits des Darmes auch dasjenige Fett sich bilden, das mit der Nahrung zugeführt wurde, ja es kann auch als solches zur Ablagerung kommen. Eine Beeinflussung des Charakters der tierischen Zellen findet jedoch dadurch nicht statt, denn das an ihrem Bau beteiligte Fett ist in seinem Aufbau vom aufgenommenen Fett unabhängig. Jede Zellart baut sich eigenes Fett und bereitet eigene, charakteristische Gemische, wobei offenbar auch das Cholesterin, seine Ester und ferner Phosphatide mit einbezogen werden.

Die Fette schlagen sicher zu einem großen Teil den Lymphweg ein. Nach neueren Beobachtungen wird auch Fett von den Pfortaderwurzeln aufgenommen. Schließlich gelangen die Fette, das Cholesterin und die Phosphatide oder ihre Bausteine ins Blut und werden dann auf noch nicht bekannte Weise schließlich den Körperzellen übermittelt. Diese verwenden die Bausteine der Fette in der mannigfaltigsten Weise. Sie werden entweder stufenweise abgebaut, oder sie dienen zur Synthese von Fett und Phosphatiden. Besondere Zellarten speichern Fett und bilden mächtige Depots, deren Inhalt zur Verfügung gestellt wird, wenn irgendwo Bedarf ist. Das Fett dieser Speicher rührt nicht nur von mit der Nahrung zugeführten Fetten her, sondern auch von umgewandelten Kohlehydraten.

Wir haben immer wieder betont, daß unsere Kenntnisse des Fettstoffwechsels noch recht dürftige sind. Einzig die Feststellung von *Knoop*, wonach die gesättigten Fettsäuren in charakteristischer Weise durch Oxydation am β-Kohlenstoffatom und Verlust der beiden endständigen Kohlenstoffatome bzw. allgemeiner ausgedrückt, durch Abspaltung einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen verkürzt werden, ferner die sichergestellte Beziehung der Fettsäuren zu den Azetonkörpern und der Nachweis, daß Glyzerin in Glukose übergehen kann, haben das Dunkel, das noch über den einzelnen Vorgängen beim Ab-, Um- und Aufbau der Fette und ihrer Bausteine lagert, erhellt.

Welch umfassende chemische Vorgänge die Körperzellen bei der Bildung von Fetten vollziehen können, zeigt am besten die Betrachtung der Zusammensetzung einiger fetthaltiger Sekrete. Wir haben bereits gesehen, daß die Bürzeldrüse der Vögel ein Sekret bildet, das ein Fett enthält, an dessen Aufbau Oktadezylalkohol als Alkoholkomponente beteiligt ist.[1]) Daneben finden sich auch Glyzerinfette. Das Bürzeldrüsensekret dient zur Einfettung des Gefieders, wodurch es vor der Benetzung mit Wasser geschützt wird.

In der Haut finden sich verschiedenartige Drüschen, die besondere Sekrete absondern. Sie enthalten alle Fett und scheinen die gemeinsame Funktion zu haben, die Haut durch Einfetten geschmeidig zu erhalten. Daneben mögen auch noch andere Funktionen vorhanden sein. Ein solches Fettgemisch haben wir bereits wiederholt erwähnt, nämlich das Wollfett, auch Lanolin genannt.[2]) Man hielt es zunächst für eine ziemlich ein-

[1]) *F. Röhmann: Hofmeisters* Beitr. 5. 110 (1904). — Vgl auch S. 220.

[2]) *Hartmann:* Über den Fettnachweis in der Schafwolle. Göttingen. 1868. — *Liebreich:* Berliner klin. Wochenschr. 761 (1885); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 363 (1890).

heitliche Substanz. Jetzt wissen wir, daß der Name Lanolin nur ein Sammelname für sehr viele Komponenten ist.

Darmstädter und *Lifschütz*[1]) geben als Bestandteile des Wollfettes an: Zerylalkohol, $C_{27}H_{55}.OH$, Karnaubylalkohol, $C_{24}H_{49}.OH$, daneben sollen noch Laktone verschiedener Art zu finden sein. Ferner sind aus der Reihe der Sterine isoliert worden: Cholesterin, Isocholesterin[2]) und ferner sog. Oxycholesterine. Endlich sind zahlreiche Fettsäuren als Bestandteile des Lanolins bzw. der in diesem vorkommenden Fette beschrieben worden. Von gesättigten Fettsäuren werden angeführt: Lanozerinsäure, $C_{30}H_{60}O_4$, Lanopalminsäure, $C_{16}H_{32}O_3$, Myristinsäure, $C_{13}H_{27}.COOH$, Karnaubasäure, $C_{23}H_{47}.COOH$, Zerotinsäure, $C_{26}H_{53}.COOH$, Kapronsäure, $C_5H_{11}.COOH$. Daneben sind noch ungesättigte Fettsäuren beobachtet worden. Schon diese Zusammenstellung zeigt, welch kompliziertes Gemisch von Angehörigen der Fettreihe die Zellen der Hautdrüsen bereiten können.

Besondere fetthaltige Sekrete liefern ferner die Ohrschmalzdrüsen, die Talgdrüsen und die *Meibom*schen Drüsen. Auch das Smegma ist ein fetthaltiges Sekret. Je mehr man die Funktion aller dieser Drüsen und Drüschen studiert hat, um so mehr hat man eingesehen, daß die alte Vorstellung, wonach ihre Sekrete dadurch zustande kommen sollten, daß Zellen verfallen, unrichtig ist. Es handelt sich vielmehr, wie vor allem *Plato* für die Talgdrüsen feststellen konnte, um einen richtigen Sekretionsvorgang.[3]) Das einzelne Sekret bereitet der Untersuchung große Schwierigkeiten, weil es schwer und zum Teil zurzeit überhaupt nicht in reinem Zustand erhalten werden kann. Schließlich wollen wir noch an jenes merkwürdige, fettreiche Sekret, Vernix caseosa genannt, erinnern, mit dem die Haut des Fötus überzogen ist.

Ein sehr schönes Beispiel für die Tatsache, daß die Körperzellen eigene Fettarten bilden, liefern endlich die Zellen der Milchdrüse. Das Fett der Milch ist normalerweise ein ganz charakteristisches. Der Umstand, daß durch Zufuhr größerer Mengen von bestimmten Nahrungsfetten eine Ausscheidung solcher Fette durch die Milchdrüse erreicht werden kann, ist von keiner Bedeutung für die Auffassung der Entstehung der Bestandteile der Milch in den Milchdrüsenzellen. In der Butter aus Kuhmilch hat man hauptsächlich Triglyzeride beobachtet, an deren Aufbau Stearin-, Palmitin- und Ölsäure, ferner Myristin-, Laurin- und Arachinsäure beteiligt sind. Man hat ferner noch Buttersäure, Kapron-, Kapryl-, Kaprinsäure, ferner Essigsäure und auch Ameisensäure beobachtet.

Die weitere Forschung wird ohne Zweifel noch an zahlreichen Beispielen zeigen können, daß jede einzelne Zellart sich eigene Fette und Phosphatide und vor allem auch charakteristische Gemische dieser Verbindungen bereitet. Gleichzeitig wird sicher auch festgestellt werden, in welcher Art die einzelnen Baumaterialien umgewandelt werden.

---

[1]) *L. Darmstädter* und *J. Lifschütz:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **28**. 3133 (1895); **29**. 618. 1474 und 2890 (1896); **31**. 97. 1112 (1898). — Vgl. auch *P. G. Unna:* Ebenda. **45**. 1 (1907). — *P. G. Unna* und *J. Lifschütz:* Monatshefte d. prakt. Dermatol. **45**. 334 (1907). — *P. G. Unna:* Biochem. Zeitschr. **20**. 469 (1909). — *A. Buschke* und *Arthur Fraenkel:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 12 (1905).

[2]) Nach *Röhmann* [Biochem. Zeitschr. **77**. 298 (1911)] fraglich.

[3]) *Plato:* Verhandl. d. Deutschen dermatol. Gesellsch. Breslau. 182 (1901).

Vorlesung XVII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

Aminosäuren.

Die Eiweißstoffe[1]), auch Proteine genannt, stellen hochmolekulare, zusammengesetzte Verbindungen dar, an deren Aufbau stickstoffhaltige Bausteine beteiligt sind. Bis jetzt haben wir nur bei den Phosphatiden Stickstoff als regelmäßigen Bestandteil aller Angehörigen dieser Klasse von Verbindungen angetroffen. Er fand sich jedoch nicht in allen Bausteinen, sondern nur im Cholin bzw. einer anderen Base. Ferner haben wir stickstoffhaltige Kohlehydrate kennen gelernt. Von diesen interessierte uns ganz besonders das Glukosamin, weil es Beziehungen zu den Bausteinen der Eiweißkörper aufweist. Bei den Proteinen enthalten sämtliche bis jetzt bekannten Bausteine Stickstoff. Daneben gibt es auch solche, die außerdem noch Schwefel aufweisen. Vereinzelte Proteine enthalten Phosphor. Es konnte bisher noch nicht mit Bestimmtheit festgestellt werden, in welcher Form der Phosphor in den betreffenden Proteinen gebunden ist. Es scheinen esterartige Verbindungen zwischen Phosphorsäure und den Bausteinen der Proteine vorzukommen, daneben dürfte sie auch salzartige Bindungen eingehen. Es ist ferner möglich, daß der Phosphor zum Teil auch organisch gebunden ist.

Wir können die Eiweißstoffe als hochmolekulare, nur im kolloiden Zustand bekannte Verbindungen bezeichnen, die dadurch ausgezeichnet sind, daß an ihrem Aufbau die Elemente C, H, O, N und S teilnehmen. Das letztere Element fehlt offenbar nur ganz vereinzelt. Ferner kommt, wie schon erwähnt, einzelnen Proteinen Phosphor zu. Die Elementaranalyse der Proteine ergibt mit wenig Ausnahmen annähernd gleiche Mengenver-

[1]) Vgl. über diese Gruppe von Verbindungen: *Victor Griessmayer:* Die Proteide der Getreidearten usw. Karl Winter. Heidelberg 1897. — *Eduard Strauss:* Studien über die Albuminoide. Ebenda. 1904. — *O. Cohnheim:* Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. Friedr. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1911. — *Gustav Mann* und *O. Cohnheim:* Chemistry of the Proteids. Macmillan and Cie. London 1906. — *Emil Fischer:* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. J. Springer. Berlin 1906. — *Emil Abderhalden:* Neuere Ergebnisse der Eiweißchemie. Gustav Fischer. Jena 1909. — *R. H. A. Plimmer:* The chemical constitution of the proteins. Monographs on Biochemistry. Longmann's Green and Cie. London 1911. — Handbuch der Biochemie. 1. 226—500 (bearbeitet von *P. Rona, E. Abderhalden, Franz Samuely*). G. Fischer. Jena 1909. — Biochem. Handlexikon. 4. 1—917 (bearbeitet von *Th. B. Osborne, Franz Samuely, Adolf Rollett, Karl Raske, Otto Neubauer, Helmuth Scheibler, Géza Zemplén, Hans Pringsheim, Ernst Winterstein, Peter Rona*). J. Springer. Berlin 1911.

hältnisse der einzelnen Elemente. Man findet etwa 50—55% C, 6·5—7·5% H, 15—18% N und 0·3—2·5% S. Der Sauerstoffgehalt berechnet sich aus dem Unterschiede der Summe der erwähnten Elemente und 100%. Erwähnt sei, daß die Eiweißstoffe sehr schwer ganz frei von Asche zu gewinnen sind.

Selbstverständlich genügen die angegebenen Daten nicht, um die Gruppe der Proteine zu charakterisieren. Wir kennen eine ganze Reihe von Reaktionen, die von den Angehörigen der Klasse der Eiweißstoffe gegeben werden. Sie beruhen zum Teil darauf, daß die Proteine ausschließlich im kolloiden Zustand vorkommen, zum Teil sind es Farbreaktionen, die auf das Vorhandensein bestimmter Bausteine und bestimmter Bindungsarten im Molekül zurückzuführen sind. Wir werden auf diese Eigenschaften der Proteine noch zurückkommen.

Eine Charakterisierung der verschiedenartigen Eiweißstoffe auf Grund ihrer Eigenschaften ist außerordentlich schwierig, weil sie in ganz verschiedenen Zuständen im Pflanzen- und tierischen Organismus vorkommen. Wir treffen Proteine in Flüssigkeiten an, z. B. in der Milch, im Blutplasma usw. Wir können nicht ohne weiteres erkennen, ob diese wahre Lösungen darstellen oder aber, ob sich in ihnen Verbindungen finden, die nur scheinbar gelöst sind. Füllen wir eine solche Flüssigkeit - z. B. Blutplasma — in einen Dialysierschlauch — ein solcher besteht aus einer tierischen oder pflanzlichen Membran —, so beobachten wir, wenn wir ihn in destilliertes Wasser eintauchen, daß bald Salze und andere Verbindungen, wie Zucker, Harnstoff usw., durch ihn hindurchtreten. Eiweißstoffe dagegen bleiben quantitativ im Schlauche zurück. Es dringt auch nicht eine Spur von diesen Verbindungen durch den Dialysierschlauch hindurch. Mit Hilfe dieser einfachen Methode können wir leicht erkennen, ob eine Verbindung wirkliche Lösungen bildet oder nicht. Die ersteren Stoffe nennen wir Nichtkolloide[1]), die letzteren Kolloide. Auf die Eigenschaften und die Bedeutung der Abgrenzung dieser beiden durch viele Zwischenglieder verknüpften Klassen von Verbindungen werden wir später eingehend zurückkommen.[2]) Erhitzen wir eine eiweißhaltige Flüssigkeit, dann tritt bei einer bestimmten Temperatur Koagulation ein. Die scheinbare Lösung trübt sich zunächst. Die Trübung nimmt mehr und mehr zu und schließlich geht das ganze Eiweiß in den festen Zustand über. Wir sprechen von Hitzekoagulation. Es zeigen jedoch nicht alle Eiweißstoffe dieses Verhalten. So ist z. B. der Leim bei gewöhnlicher Temperatur fest. Beim Erwärmen mit Wasser geht er in Lösung. Viele eiweißhaltige Flüssigkeiten geben auf Zusatz von Salzlösungen — Ammonsulfat, Zinksulfat, Kochsalzlösungen usw. — bei einem bestimmten Gehalte an dem betreffenden Salz Ausflockungen. Es hat das scheinbar gelöste Eiweiß seinen Zustand geändert und ist in Form gröberer Konglomerate ausgefallen. Manche Proteine lassen sich schon durch energisches Schütteln ausflocken.

[1]) Sie sind früher Kristalloide genannt worden. Dieser Name ist jedoch nicht sehr glücklich gewählt, weil er leicht mit der Fähigkeit, zu kristallisieren, in Zusammenhang gebracht werden kann. Nun gibt es „Kristalloide", die bis jetzt nicht in Kristallform zu bringen waren, und Kolloide, die Kristalle bilden. Die Einteilung in Kristalloide und Kolloide stammt von *Th. Graham* (Philosoph. Transactions). 151. Teil 1. 183 (1861).

[2]) Vgl. Band 2 dieses Lehrbuches, Vorlesung V—XII.

Neben diesen Eiweißstoffen, die scheinbare Lösung bilden, kommen in der Natur auch halbfeste, zähflüssige Proteine vor. Es sei z. B. an das Eiereiweiß erinnert. Schließlich gibt es ungezählte Formen von Eiweiß, die vollständig fest sind. Als Beispiel seien die sogenannten Keratinarten angeführt. Aus Keratin bestehen die Haare, die Nägel, die Hufe, die Hörner, die Geweihe, die Barten des Wales usw. Große Massen von Eiweiß sind in dieser Form im Tierreich abgelagert.

Schon diese kurze Übersicht läßt es verständlich erscheinen, daß sich die Proteine nicht ohne weiteres auf Grund ihrer Eigenschaften charakterisieren lassen. Dagegen umfaßt die folgende Definition alle Vertreter dieser Körperklasse. Sie stützt sich darauf, daß sämtliche Proteine die gleichen charakteristischen Bausteine besitzen, nämlich die Aminosäuren. Die Eiweißstoffe sind hochmolekulare, zusammengesetzte, nur im kolloiden Zustand — in allen seinen Abstufungen vom festen Zustand bis an die Grenze der wahren Lösung — bekannte Verbindungen, an deren Aufbau in charakteristischer Weise untereinander verknüpfte Aminosäuren beteiligt sind. Diese organischen Säuren enthalten die für die Eiweißstoffe charakteristischen Elemente und Gruppen. Mit ihnen haben sie die Eigenschaft gemein, sowohl als Säuren als auch als Basen wirksam sein zu können. Man bezeichnet solche Verbindungen als Ampholyte. Wir kommen auf dieses wichtige Verhalten der Proteine und ihrer Abkömmlinge noch zurück (vgl. Band 2, Vorlesung IX).

Die Bausteine der Proteine werden aus diesen erhalten, indem man sie mit rauchender Salzsäure oder mit 25%iger Schwefelsäure mehrere Stunden kocht.[1]) Das Eiweißmolekül wird dabei unter Wasseraufnahme in einfachere Bruchstücke zerlegt. Schließlich bleiben die Aminosäuren übrig. Genau so, wie bei den zusammengesetzten Kohlehydraten und den Fetten, läßt sich der Abbau unter Hydrolyse bei den meisten Proteinen mehr oder weniger leicht auch mittels bestimmter Fermente herbeiführen. Man nennt diese ganz allgemein Proteasen oder proteolytische Fermente.

Wir beginnen die Besprechung der Chemie der Eiweißstoffe am besten mit der Erörterung der Struktur der einzelnen Aminosäuren. Im Anschlusse daran werden wir die Frage zu beantworten haben, in welcher Art und Weise die einzelnen Eiweißbausteine unter sich im Eiweißmolekül verknüpft sind, und damit werden wir von selbst auf die Frage nach dem Aufbau des Eiweißes stoßen.

Die Aminosäuren sind mit Ausnahme zweier Verbindungen — Prolin und Oxyprolin[2]) — dadurch charakterisiert, daß sie in α-Stellung zum Karboxyl eine Amino- = NH_2-Gruppe tragen. Eine ganze Reihe von Aminosäuren lassen sich direkt von Gliedern der gesättigten Fettsäurereihe der allgemeinen Formel $C_n H_{2n} O_2$ oder $C_n H_{2n+1} . COOH$ ableiten. Wir sind diesen Fettsäuren bereits bei der Besprechung der Bausteine der Fette begegnet.[3]) Ihr einfachstes Glied ist die Aminosäure. $H . COOH$. Die einfachste Aminosäure müßte die

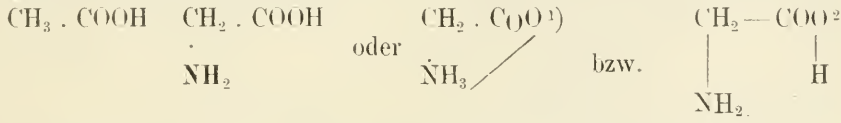
[1]) Man kann auch durch Kochen mit Lauge Hydrolyse herbeiführen, doch tritt dabei teilweise Razemisierung der Eiweißabbauprodukte ein.

[2]) Sollte Pyrrolidonkarbonsäure Eiweißbaustein sein, dann würden drei Ausnahmen zu vermerken sein.

[3]) Vgl. dazu S. 212.

Struktur $NH_2 . COOH$ haben, d. h. sie würde aus der Ameisensäure durch Ersatz eines Wasserstoffatoms durch die NH_2-Gruppe hervorgehen. Als Baustein der Proteine ist diese Verbindung bisher nicht beobachtet worden. Sie ist wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit im freien Zustand überhaupt nicht bekannt. Wohl aber ist ihr Ammonsalz, $NH_2 . COO . NH_4$, dargestellt worden. Wir werden dieser Verbindung noch begegnen, wenn wir dem Abbau der Aminosäuren im tierischen Organismus bis zum stickstoffhaltigen Stoffwechselendprodukt, nämlich dem Harnstoff, folgen werden. Diese einfachste Aminosäure wäre als Aminoameisensäure zu bezeichnen. Man hat sie auch Karbaminsäure genannt.

Die einfachste Aminosäure, die als Bausteine verschiedener Proteine aufgefunden worden ist, leitet sich von der Essigsäure ab, wie die folgenden Formeln zeigen:

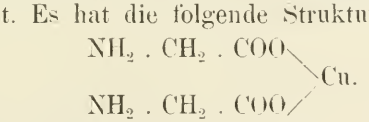


Essigsäure Aminoessigsäure = Glykokoll.

Die Aminoessigsäure, auch Glykokoll, Glyzin oder Leimsüß genannt, ist bereits im Jahre 1820 von *Braconnot*[3]) neben Leuzin aus Leim und aus Muskelfleisch erhalten worden. Interessanterweise kommt diese Aminosäure in erheblichen Mengen im Schließmuskel von Pecten irradians[4]) in freiem Zustande vor. Sie ist auch im Harn verschiedener Tiere und ferner im Menschenharn gefunden worden.[5]) Endlich ist Glykokoll auch aus Blutplasma in freiem Zustand gewonnen worden.[6])

Glykokoll bildet monokline Kristalle. Sie sind in Wasser ziemlich leicht löslich (1 : 4). Glykokoll schmeckt süß. Wie die oben dargestellte Formel zeigt, enthält das Glykokoll kein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es ist daher optisch inaktiv.

Wird eine wässerige Lösung von Glykokoll mit Kupferoxyd gekocht, dann nimmt diese eine blaue Farbe an. Es hat sich das Kupfersalz des Glykokolls gebildet. Es hat die folgende Struktur:



Alle bekannten Aminosäuren geben solche Salze. Sie sind wegen ihrer verschiedenen Löslichkeit zur Trennung einzelner Aminosäuren von ganz besonderem Werte.

[1]) Von diesen beiden Formeln werden wir der Übersichtlichkeit wegen nur die erstere verwenden. Es sei jedoch ausdrücklich vermerkt, daß die Aminosäure und insbesondere Glykokoll und Alanin in beiden bekannt sind. Vgl. dazu *K. G. Falk* und *K. Sugiura:* Journ. of biol. Chem. **34**. 29. (1918).

[2]) Nach der Formulierung *Werners*. Vgl. *R. Willstätter:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **35**. 585 (1902). — *Spiro* und *Löffler:* Helv. chim. acta. **2**. 533 (1919). — *Heinrich Biltz* und *Hans Paetzold:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **55**. 1066 (1922).

[3]) *Braconnot:* Ann. de Chim. et de Physique (2). **13**. 114 (1820).

[4]) *Chittenden: Liebigs* Annalen. **178**. 266 (1875).

[5]) *G. Embden* und *H. Reese: Hofmeisters* Beiträge. **7**. 411 (1906). — *E. Abderhalden* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 339. (1906). — *F. Samuely:* Ebenda. **47**. 376 (1906).

[6]) *A. Bingel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **57**. 382 (1908).

Von großem Interesse ist die Beobachtung[1]), daß Aminosäuren mit Neutralsalzen gut kristallisierende Verbindungen von bestimmter Konstitution ergeben. So bildet Glykokoll mit Lithiumchlorid, Li Cl, zwei chemisch einheitliche Verbindungen. Die eine besteht aus einem Molekül Lithiumchlorid, einem Molekül Glykokoll und einem solchen von Wasser. An der zweiten Verbindung nehmen zwei Moleküle Glykokoll teil. Mit Kalziumchlorid sind die folgenden Verbindungen erhalten worden:

1. $Ca Cl_2 . NH_2 . CH_2 . COOH . 3 H_2 O$.
2. $Ca Cl_2 . 2 (NH_2 . CH_2 . COOH), 4 H_2 O$.
3. $Ca Cl_2 . 3 (NH_2 . CH_2 . COOH)$.

Die Aminogruppe kann mit den verschiedensten Säurechloriden in Reaktion treten. Wird z. B. Glykokoll in alkalischer Lösung mit Benzoylchlorid geschüttelt[2]), dann erhält man Benzoyl-glykokoll = Benzoylglyzin = Hippursäure:

$$\underset{\text{Benzoyl-chlorid}}{C_6 H_5 CO . Cl} + \underset{\text{Glykokoll}}{H . NH . CH_2 . COOH} = \underset{\text{Hippursäure.}}{C_6 H_5 . CO . NH . CH_2 . COOH} + H Cl$$

Zahlreiche derartige Derivate dienen zur Charakterisierung einzelner Aminosäuren. Glykokoll, sowie alle bis jetzt bekannten γ-Aminosäuren geben, wenn sie in wässeriger Lösung mit Triketohydrindenhydrat (Ninhydrin)[3]),

$$C_6 H_4 \begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix} C (OH)_2,$$

gekocht werden, eine praehtvolle Blaufärbung.[4])

Wird fein gepulvertes Glykokoll mit absolutem Alkohol, z. B. Äthylalkohol übergossen und dann in das Gemisch sorgfältig getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet, dann geht das Glykokoll in Lösung. Kühlt sich die während der Reaktion siedend heiß gewordene alkoholische Lösung wieder ab, dann kristallisiert Glykokollesterchlorhydrat aus:

$$\underset{\text{Glykokoll}}{\begin{matrix} CH_2 . COOH \\ | \\ NH_2 \end{matrix}} + \underset{\text{Äthylalkohol}}{HO . C_2 H_5} + H Cl = \underset{\text{Glykokollesterchlorhydrat}}{\begin{matrix} CH_2 . CO . O . C_2 H_5 \\ | \\ NH_2 . HCl \end{matrix}} + H_2 O$$

Diese Verbindung ist zur Isolierung des Glykokolls sehr geeignet, da die Esterchlorhydrate der übrigen Aminosäuren fast alle in Alkohol leichter löslich sind. Wir werden gleich erfahren, daß *Emil Fischer*[5]) die Esterchlorhydrate und die aus ihnen leicht zu gewinnenden freien Aminosäureester benützt hat, um die verschiedenen Aminosäuren zu trennen.

---

[1]) *P. Pfeiffer* und *J. v. Modelski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 329 (1912); **85**. 1 (1913). Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 1289, 1938 (1915).

[2]) *J. Baum:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 502 (1886); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 463 (1885).

[3]) *Siegfried Ruhemann:* Transactions of Chem. Soc. **97**. 2025 (1910).

[4]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Hubert Schmidt:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 37. (1911); **85**. 143 (1913). — *Emil Abderhalden* und *Arno Ed. Lampé:* Ebenda. **85**. 136 (1913). — *W. Halle, E. Löwenstein* und *E. Pribram:* Biochem. Zeitschr. **55**. 357 (1913).

[5]) *Emil Fischer:* Untersuchungen über Aminosäuren etc. l. c. S. 307.

Glykokoll ist auch synthetisch dargestellt worden. Läßt man z. B. auf Monochloressigsäure Ammoniak einwirken, dann entsteht Aminoessigsäure[1]):

$$Cl . CH_2 . COOH + NH_3 = NH_2 . CH_2 . COOH + HCl.$$

Die nächste homologe Verbindung der Essigsäure ist die Propionsäure: $CH_3 . CH_2 . COOH$. In dieser können wir am α- und β-Kohlenstoffatom Wasserstoffatome ersetzen. Wie schon erwähnt, sind alle bis jetzt bekannten, aus Eiweißstoffen gewonnenen Aminosäuren α-Aminosäuren, d. h. die Aminogruppe sitzt an dem der Karboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom. Die der Propionsäure entsprechende Aminosäure ist das Alanin = α-Aminopropionsäure:

$$\underset{\beta \quad \alpha}{CH_3 . CH_2 . COOH} \qquad\qquad CH_3 . \underset{\displaystyle NH_2}{CH} . COOH$$

Propionsäure — α-Aminopropionsäure.

Alanin enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es ist durch Fettdruck in der vorstehenden und den folgenden Formeln kenntlich gemacht. Alanin ist optisch aktiv, und zwar dreht das in den Proteinen enthaltene nach rechts. Man bezeichnet rechtsdrehende (dextrogyre) Verbindungen mit d, linksdrehende (lävogyre) mit l und mit d l razemische, optisch-inaktive Verbindungen. In letzteren sind gleiche Mengen der links- und rechtsdrehenden Verbindungen vereinigt. Es heben sich daher die beiden gleich großen, jedoch entgegengesetzten Drehungen auf. Derartige Verbindungen lassen sich auf verschiedene Arten in ihre Komponenten zerlegen. Viele Zellarten verfügen über Fermente, die nur die in der Natur vorkommende optisch-aktive Form zu spalten vermögen. So baut z. B. Hefe nur d-Alanin ab.[2]) Läßt man sie auf d l-Alanin einwirken, dann beobachtet man, daß nach einiger Zeit l-Alanin entstanden ist. Die quantitative Verfolgung des ganzes Vorganges beweist, daß d-Alanin verschwunden ist. Die vorher optisch-inaktive Lösung ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend geworden. Bei dieser Art von Spaltung von Razemkörpern, die man als biologische bezeichnet hat, verliert man stets die eine Hälfte des Razemkörpers, weil sie von den verwendeten Zellen zerlegt wird. Wir erhalten die in der Natur nicht vorkommende optisch-aktive Form. Wir verfügen, namentlich dank den Untersuchungen *Emil Fischers*[3]), auch über chemische Methoden, die uns gestatten, die beiden in einem Razemkörper der erwähnten Art vereinigten optisch-aktiven Formen zu trennen. In diesem Falle erhalten wir beide Hälften des Razemkörpers in quantitativer Ausbeute.

Emil Fischer[4]) hat ferner die wichtige Beobachtung gemacht, daß bestimmte Aminosäuren, darunter auch das Alanin, durch bestimmte Re-

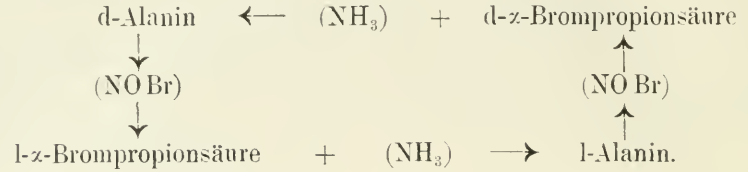
[1]) *W. Perkin* und *Duppa: Liebigs* Annalen. **108**. 112 (1858).

[2]) *F. Ehrlich:* Biochem. Zeitschr. **1**. 8 (1906).

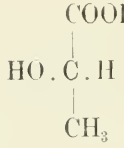
[3]) *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 2456 (1899) und Untersuchungen über Aminosäuren usw. l. c. (S. 307).

[4]) *Emil Fischer* und *O. Warburg: Liebigs* Annalen. **340**. 160 (1905). — *Emil Fischer* und *K. Raske:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **39**. 3995 (1906). — *Emil Fischer:* Ebenda. **40**. 491 (1907). — *Emil Fischer:* Untersuchungen l. c. (S. 310). Vgl. besonders *Liebigs* Annalen. **381**. 123 (1911).

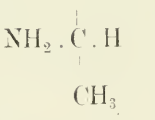
agenzien so beeinflußt werden, daß sie ihre Konfiguration ändern. Läßt man z. B. auf d-Alanin in der Kälte Stickoxyd und Brom (Nitrosylbromid) einwirken, so erhält man unter Abspaltung der NH_2-Gruppe und Ersatz durch Brom l-α-Brompropionsäure. Wird diese mit Ammoniak zusammengebracht, dann entsteht wieder α-Aminopropionsäure. Sie dreht jedoch nicht nach rechts, wie das Ausgangsmaterial, sondern nach links. Umgekehrt liefert l-Alanin über d-α-Brompropionsäure d-Alanin:



Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf d-Alanin erhält man d-Milchsäure (l).[1])



Die Konfiguration des d-Alanins (l)[2]) ist die folgende:[3])



Alanin ist zuerst von *Schützenberger* und *Bourgeois*[4]) als Baustein der Seide festgestellt worden. Es löst sich in Wasser ziemlich leicht. Es bildet, wie das Glykokoll, Salze und schmeckt süß.[5])

Vom Alanin lassen sich eine ganze Anzahl von Aminosäuren ableiten, indem wir am β-Kohlenstoffatom an Stelle eines Wasserstoffatoms bestimmte Gruppen eintreten lassen. So kennen wir eine Aminosäure, die ihrer Struktur nach als eine α-Amino-β-oxy-propionsäure zu bezeichnen ist. Sie hat den Namen Serin erhalten:

---

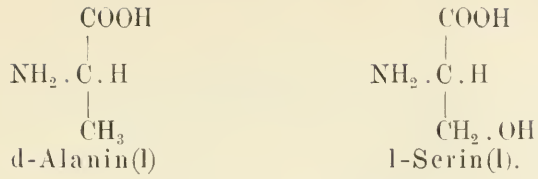
[1]) *Emil Fischer* und *K. Raske:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3718 (1907); **41**. 893 (1908). — *E. Fischer* und *W. A. Jacobs:* Ebenda. **40**. 1057 (1907). — *Carl Neuberg* und *M. Silbermann:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 134 (1905). — *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. 5. 451 (1907).

[2]) Vgl. hiezu S. 35.

[3]) Vgl. *A. Wohl* und *R. Schellenberg:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **55**. 1404 (1922). — Vgl. auch *G. W. Clough:* J. Chem. Soc. **131**. 526 (1918).

[4]) *P. Schützenberger* und *A. Bourgeois:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **81**. 1191 (1875). — *Th. Weyl:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **21**. 1529 (1888). — Vgl. die Synthese von Alanin *A. Strecker:* *Liebigs* Annalen. **75**. 29 (1850).

[5]) F. gegen 297°. $[\alpha]_{20°}^{D} = +2{\cdot}7°$ in wässeriger Lösung, $+10{\cdot}4°$ in der berechneten Menge Salzsäure gelöst.



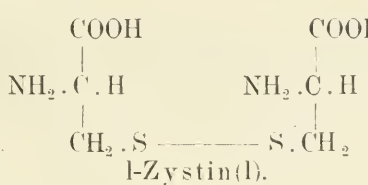
d-Alanin(l) l-Serin(l).

Serin ist von *Cramer*[1]) bei der Hydrolyse von Seidenleim entdeckt worden.[2]) Es kommt auch im Schweiß vor.[3]) Es ist optisch-aktiv. Die als Baustein der Proteine vorkommende Form dreht nach links.[4]) Serin löst sich ziemlich leicht in Wasser und schmeckt süß.[5])

Eine weitere Aminosäure, die in naher Beziehung zum Alanin steht, ist das Zysteïn. Es ist eine α-Amino-β-thiopropionsäure. Es unterscheidet sich vom Serin dadurch, daß es an Stelle der OH-Gruppe eine SH-Gruppe besitzt:

$$CH_2 . (SH) . CH(NH) . COOH.$$

Diese Verbindung ist unbeständig. Sie geht sehr leicht unter Oxydation in Zystin=Di- (α-amino-β-thiopropionsäure) über. Diesem kommt die folgende Struktur zu:



l-Zystin(l).

Unter den Abbauprodukten der Eiweißstoffe ist bis jetzt nur das l-Zystin[6]) aufgefunden worden. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß nicht auch das leicht in Zystin übergehende Zysteïn ganz allgemein als Baustein von Proteinen auftritt[7]). Im Linseneiweiß ist es ohne Zweifel enthalten.[8]) Von größerem Interesse ist der Nachweis, daß Zysteïn in Verbindung mit Glutaminsäure in verschiedenen Zellarten vorkommt.[9]) Es handelt sich offenbar um ein Produkt der Struktur:

---

[1]) *E. Cramer:* Journ. f. prakt. Chem. **96**. 76 (1865). — *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 1501 (1907).

[2]) *Emil Fischer* und *H. Leuchs:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3787 (1902) haben Serin synthetisch aus Ammoniak, Blausäure und Glykolaldehyd bereitet.

[3]) *G. Emden* und *H. Tachau:* Biochem. Zeitschr. **28**. 330 (1910).

[4]) Vgl. *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 1501 (1907). — *Emil Fischer* und *W. A. Jacobs*: Ebenda. **39**. 2942 (1906).

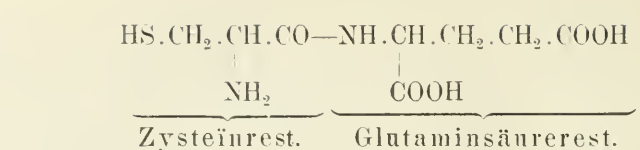
[5]) F. 228°. $[\alpha]_D^{20^0} = -6{\cdot}83^0$ in Wasser gelöst, $+ 14{\cdot}45^0$ in salzsaurer Lösung.

[6]) $[\alpha]_D^{20^0} = -225^0$ in salzsaurer Lösung.

[7]) *V. Arnold:* [Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 314 (1910)] beschreibt das Vorkommen des Zysteïns in Geweben und Zellen.

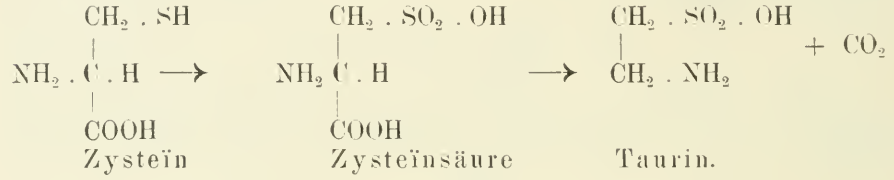
[8]) Vgl. *Reiss: Graefes* Arch. f. Ophthal. **80**. 588 (1911). — *Mörner:* Z. f. physiol. Chemie. **18**. 61. — *A. Jess:* Z. f. physiol. Chemie **110**. 266 (1920).

[9]) *F. G. Hopkins:* The Biochem. J. **15**. 286 1921). — Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer: Pflügers* Archiv. **197** (1922).



Dieser Verbindung kommt nach den vorliegenden Beobachtungen die Bedeutung eines Sauerstoffüberträgers in den Zellen zu.

Das Zystin wurde zuerst als Bestandteil von Blasensteinen aufgefunden.[1] Derartige Konkremente finden sich im Harn bei einer bestimmten Stoffwechselanomalie der sogenannten Zystinurie. Später wurde das Zystin als Baustein verschiedener Proteine erkannt.[2] Seine Konstitution ist von *Friedmann*, *Neuberg* und *Erlenmeyer* aufgeklärt worden. *Friedmann*[3] oxydierte Zysteïn zu Zysteïnsäure. Diese ergab nach Abspaltung von Kohlensäure Taurin:



Dieser Verbindung sind wir schon bei der Besprechung der schwefelhaltigen Gallensäuren begegnet. In diesen findet sich Taurin mit Cholsäure beziehungsweise Desoxycholsäure gepaart. *Emil Fischer*[4] ist es ferner gelungen, l-Serin in l-Zystin überzuführen und damit die nahe Verwandtschaft beider Aminosäuren zu beweisen. Da ferner l-Serin in d-Alanin verwandelt werden kann[5], ist eine weitere Beziehung zwischen diesen drei Aminosäuren gegeben. Sie kommt in den angeführten Konfigurationsformeln ohne weiteres zum Ausdruck.

l-Zystin kristallisiert meistens in charakteristischen hexagonalen Tafeln, deren Seiten gleich lang sind. Es ist in Wasser sehr schwer löslich. Es ist leicht zu erkennen, indem man seine Lösung mit Alkali unter Zusatz eines löslichen Bleisalzes, z. B. Bleiazetat, kocht. Bald tritt eine graue, immer dunkler werdende Färbung und schließlich eine grauschwarze Fällung von Bleisulfid auf. Durch das Kochen mit Alkali wird das Zystin zerstört und Schwefel abgespalten. Diese Probe ist nur eine qualitative, denn es wird nicht aller Schwefel frei gemacht. Man nennt diese Reaktion Schwefelbleiprobe.

Wir wenden uns nun zur Besprechung der α-Aminobuttersäure. Wir können sie von dem vierten Gliede der normalen Fettsäurereihe der Buttersäure, $CH_3 . CH_2 . CH_2 . COOH$, ableiten. Sie kann jedoch auch als ein β-substituiertes Alanin aufgefaßt werden, wie die folgenden Formeln zeigen:

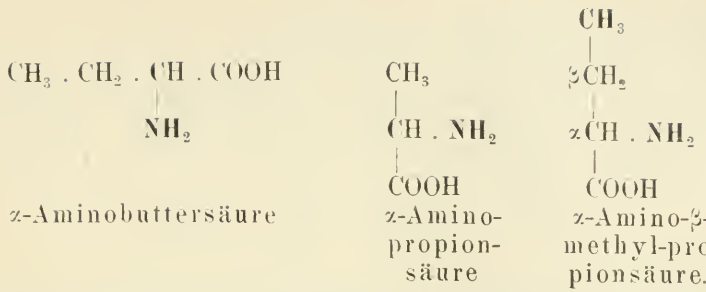
[1]) *Wollaston:* Philosophical Transact. 220 (1810).

[2]) *E. Külz:* Zeitschr. f. Biol. **27**. 415 (1890). — *O. Emmerling:* Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte. **2**. 391 (1894). — Vgl. auch *K. A. Moerner:* Zeitschrift f. physiol. Chem. **42**. 349 (1904).

[3]) *E. Friedmann: Hofmeisters* Beiträge. **3**. 1 (1902). — *Carl Neuberg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3161 (1902). — *Erlenmeyer jun.:* Ebenda. **36**. 2720 (1903).

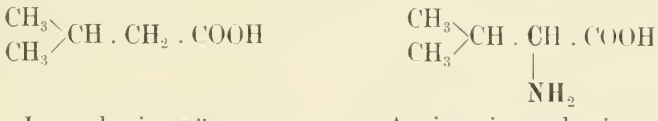
[4]) *Emil Fischer* u. *Karl Raske*: Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3717 (1907).

[5]) *Emil Fischer* und *Karl Raske:* Ebenda. **41**. 893 (1908).



Diese Aminosäure[1]) ist wiederholt als Baustein von Proteinen beschrieben worden. Die genauere Untersuchung hat jedoch stets ergeben, daß ihre Identifizierung eine ungenügende war. Sie ist jedoch neuerdings bei der fermentativen Spaltung von Lupinensameneiweiß isoliert und genau identifiziert worden.[2]) Es ist möglich, daß die Aminobuttersäure in diesem Falle sekundär aus einer anderen Aminosäure hervorgegangen ist, doch ist diese Annahme nicht sehr wahrscheinlich. Ihr Vorkommen als Baustein von Proteinen ist durch diese Beobachtung sehr wahrscheinlich gemacht. Sie dreht nach rechts und kristallisiert in perlmutterglänzenden Blättchen. Sie schmeckt süß.[3])

Wir kennen ferner eine Aminosäure, die fünf Kohlenstoffatome aufweist und der empirischen Zusammensetzung nach in Beziehung zur Valeriansäure steht. Es ist dies das sogenannte Valin. Es hat nicht die Struktur der normalen Valeriansäure, sondern die der Isovaleriansäure. Sie hat eine verzweigte Kohlenstoffkette:



Valin ist somit eine α-Amino-isovaleriansäure. Betrachtet man sie als ein Derivat des Alanins, dann kann man sie auch als eine α-Amino-β-dimethyl-propionsäure auffassen. Valin ist zuerst von *E. Schulze*[4]) in Keimlingen aufgefunden worden. Bald wurde dann erkannt, daß es am Aufbau fast aller Eiweißkörper teilnimmt. Das Valin der Proteine dreht

[1]) *Frederick William Foreman* [Biochem. Zeitschr. 56. 1 (1913)] gibt an, im Kasein α-Aminoisobuttersäure, $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C(NH_2)\,.\,COOH$, gefunden zu haben. Ein Beweis für diese Annahme findet sich jedoch in seiner Mitteilung nicht. Es wäre dies die erste Aminosäure mit tertiär gebundenem Kohlenstoff. Sie müßte optisch inaktiv sein, da sie kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält.

[2]) Eigene Beobachtung.

[3]) $[\alpha]_D^{20^0} = +8{\cdot}12^0$ in Wasser gelöst. F. 304°. Vgl. *Emil Fischer* und *A. Mouneyrat:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 2383 (1900). — *Emil Abderhalden, Hising Lang Chang* und *Erich Wurm:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **72**. 24 (1911).

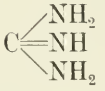
[4]) *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**. 193 (1893). Synthese aus α-Bromisovaleriansäure und Ammoniak vgl. bei *Fittig* und *Clark: Liebigs* Annalen. **139**. 200 (1866).

nach rechts. Das d-Valin bildet weiße, glänzende Blättchen. Es schmeckt schwach süß und gleichzeitig etwas bitter.[1])

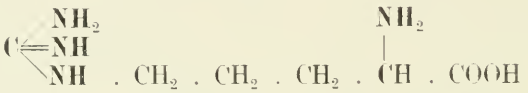
Wir kennen auch eine Verbindung, die sich von der normalen Valeriansäure ableitet. Es ist dies das Arginin. Seiner Konstitution nach ist es eine α-Amino-δ-guanidino-n-valeriansäure. Wir haben in dieser Aminosäure neben der Aminogruppe noch mit dem δ-Kohlenstoffatom verknüpft das Guanidin:

$$\underset{\delta}{CH_3} \cdot \underset{\gamma}{CH_2} \cdot \underset{\beta}{CH_2} \cdot \underset{\alpha}{CH_2} \cdot COOH$$

normale Valeriansäure.

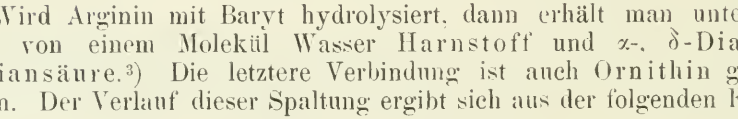


Guanidin.[2])

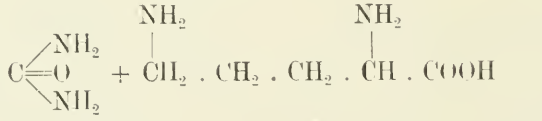


α-Amino-δ-guanidino-n-valeriansäure.

Wird Arginin mit Baryt hydrolysiert, dann erhält man unter Aufnahme von einem Molekül Wasser Harnstoff und α-, δ-Diaminovaleriansäure.[3]) Die letztere Verbindung ist auch Ornithin genannt worden. Der Verlauf dieser Spaltung ergibt sich aus der folgenden Formel:



Arginin



Harnstoff Ornithin.

Interessanterweise erfolgt diese Art des Abbaus des Arginins auch durch ein Ferment. *Kossel* und *Dakin*[4]), die es entdeckt haben, haben es Arginase genannt. Die Struktur des Arginins ist schließlich noch durch die folgende Synthese bewiesen worden[5]):

[1]) F. 315°. $[\alpha]_{20^0}^{D} = +6{\cdot}42^0$ in Wasser, $+28{\cdot}7^0$ in 20%iger Salzsäure gelöst.

[2]) Nach *Hans Krall* [Journ. Chem. Soc. **107**. 1396 (1915)] kommen dem Guanidin die Formeln: und zu, je nachdem die Lösung sauer oder alkalisch ist.

[3]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**. 1 (1898); **34**. 128 (1901). — Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 2879 (1898).

[4]) *A. Kossel* u. *H. D. Dakin:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 321 (1904); **42**. 181 (1904).

[5]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 3191 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**. 128 (1901).

$$\begin{array}{l} NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH \,.\, COOH + CN \,.\, NH_2 = \end{array}$$

Ornithin Zyanamid.

$$\begin{array}{l} \qquad\quad NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 \\ \qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ NH = C - NH \,.\, CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH \quad COOH \end{array}$$

Arginin.

Die Konstitution des Ornithins ist einmal durch die Synthese[1]) und ferner durch den folgenden, von *Ellinger*[2]) entdeckten biologischen Abbau sichergestellt worden. Ornithin geht unter der Wirkung von Bakterien in Kohlensäure und Tetramethylendiamin = Putreszin über:

$$\begin{array}{l} CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH \,.\, COOH = CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH_2 \,.\, CH_2 + CO_2 \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 \end{array}$$

Ornithin Putreszin.

Das in der Natur vorkommende Arginin ist die d-Form.[3]) Es ist von *E. Schulze* und *E. Steiger*[4]) in den Kotyledonen etiolierter Lupinenkeimlinge entdeckt worden. Arginin ist als Baustein der verschiedensten Proteine sehr verbreitet. Sehr interessant ist das Vorkommen von freiem d-Arginin bei Melolontha vulgaris[5]) und anderen Wirbellosen. Es ist leicht löslich in Wasser. Seine Lösung ist alkalisch, während die bis jetzt erwähnten Aminosäuren amphoter oder schwach sauer reagieren. Sein Geschmack ist schwach bitter.[6])

Den Bausteinen des Arginins, dem Harnstoff und dem Ornithin, werden wir noch mehrfach begegnen. Der erstere ist ein typisches Stoffwechselendprodukt des Aminosäurestoffwechsels bei manchen Tieren. Das Ornithin ist als solches bis jetzt nicht in der Natur aufgefunden worden.

Als nächstes Glied der Fettsäurereihe folgen die Verbindungen der Kapronsäurereihe, $C_6H_{12}O_2$. Wir kennen sieben isomere Verbindungen der genannten Zusammensetzung. Von drei derselben leiten sich Aminosäuren ab.

Dem Valin am nächsten stehen ihrer Struktur nach das Leuzin und das Isoleuzin. Das letztere läßt sich in direkte Beziehung zum Alanin

---

[1]) *Emil Fischer:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 454 (1901). — *S. P. L. Störensen:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 448 (1905). — *E. Fischer* und *G. Zemplén*: Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 4878 (1909).

[2]) *A. Ellinger:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**. 334 (1910). — Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **31**. 3184 (1899); **32**. 3542 (1900). — Vgl. auch *Ladenburg:* Ebenda. **19**. 780 (1886).

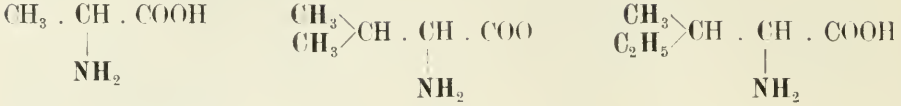
[3]) Vgl. über die Spaltung von dl-Arginin *Otto Riesser:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**. 210 (1905).

[4]) *E. Schulze* und *E. Steiger:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 1177 (1886).

[5]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. Biologie. **73**. 319 (1921).

[6]) F. 207°.

und Valin bringen. Es hat die Struktur einer α-Amino-β-methyl-β-äthylpropionsäure:

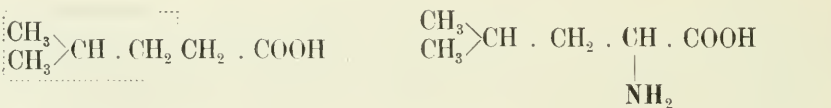


α-Aminopropionsäure | α-Amino-β-dimethylpropionsäure = Valin | α-Amino-β-methyl-β-äthyl-propionsäure = Isoleuzin.

Isoleuzin ist von *Felix Ehrlich*[1]) in der Rübenmelasse aufgefunden worden. In der Natur kommt die rechtsdrehende Form vor. Isoleuzin besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Es existiert in zwei stereoisomeren Formen, dem d-Isoleuzin und dem d'-Allo-isoleuzin. Bei der Synthese entstehen beide Formen.[2])

d-Isoleuzin kristallisiert aus Wasser in feinen, glänzenden Blättchen. Es schmeckt adstringierend und schwach bitter. Es ist ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser.[3])

Das Leuzin ist ein Derivat der Isobutylessigsäure:



Isobutylessigsäure | α-Amino-isobutylessigsäure = Leuzin.

Leuzin ist somit als eine α-Amino-isobutylessigsäure zu bezeichnen. Man könnte es auch, wenn man es von Alanin ableiten will, eine α-Amino-β-isopropyl-propionsäure nennen.[4]) Es ist von *Proust*[5]) entdeckt worden und gehört zu den am meisten verbreiteten und oft in großen Mengen auftretenden Aminosäuren. Seine Konstitution ergibt sich aus seiner Synthese. Sie sei neben derjenigen des Isoleuzins angeführt[6]):

---

[1]) *Felix Ehrlich:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 1309 (1904); Zeitschr. d. Ver. f. Zuckerindustrie. 975 (1904).

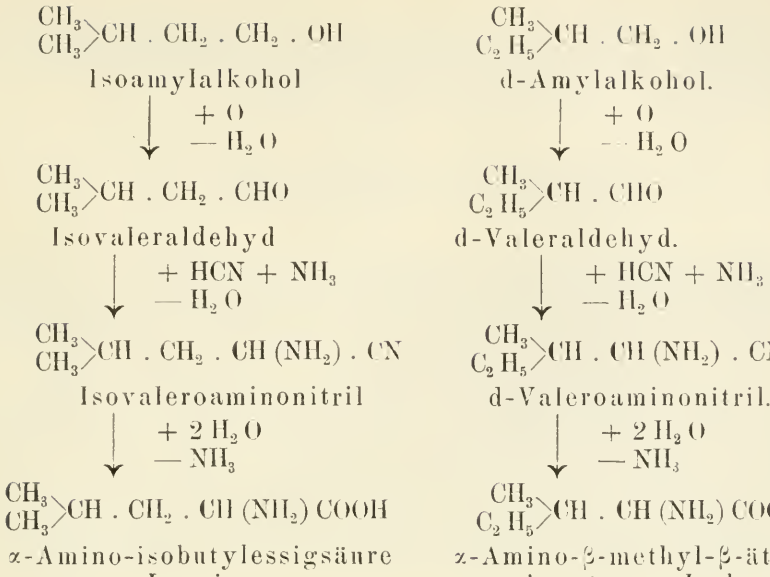
[2]) Vgl. die Synthese *L. Bouveault* und *René Locquin:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **141**. 115 (1907). — *René Locquin:* Bull. de la Soc. de chim (4). **1**. 595. 601 (1907). — *Felix Ehrlich:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 1453 (1908). — *W. Brasch* und *E. Friedmann: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 376 (1908). — *E. Abderhalden, P. Hirsch* und *J. Schuler:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 3394 (1909).

[3]) F. 280°. $[\alpha]_{20°}^{D} = +11{\cdot}29°$ in wässeriger, $+41{\cdot}29°$ in salzsaurer Lösung (20%ige Salzsäure).

[4]) Wir weisen auf diese Zusammenhänge nur hin, um das Einprägen der Konstitution der einzelnen Verbindungen zu erleichtern.

[5]) *Proust:* Ann. de Chem. et de Phys. (2). **10**. 40 (1819). — Vgl. auch *Braconnot:* Ebenda. (2). **13**. 119 (1820). — *Mulder:* Journ. f. prakt. Chem. **16**. 290 (1839); **17**. 57 (1839).

[6]) *Limpricht: Liebigs* Annalen. **94**. 243 (1855). — *E. Schulze* und *A. Likiernik:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **24**. 669 (1891). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**. 513 (1839). — *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 2372 (1900). — *L. Bouveault* und *René Locquin:* Bull. de la soc. chim. (3). **31**. 1180 (1904).



Das bei der Spaltung von Proteinen gewonnene Leuzin dreht nach links. Es ist durch seine Schwerlöslichkeit in Wasser ausgezeichnet. Charakteristisch für das Leuzin ist sein blaßblaues Kupfersalz. Es ist in Wasser außerordentlich schwer löslich. l-Leuzin schmeckt fade und etwas bitter. Es kristallisiert in farblosen, glänzenden Blättchen.[1])

In neuester Zeit ist in Eiweißstoffen des Nervengewebes eine der normalen Kapronsäure entsprechende Aminosäure festgestellt worden.[2]) Sie hat die Konstitution einer α-Amino-n-kapronsäure. Sie ist Norleuzin genannt worden:

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH(NH_2) . COOH$$

α-Amino-n-kapronsäure=Norleuzin (α-Amino-β-propyl-propionsäure).

Manche Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß das Norleuzin sehr verbreitet ist. Es dreht nach rechts, kristallisiert aus Wasser in sechseckigen, zu Drusen vereinigten Blättchen. Es schmeckt schwach süß. In Wasser ist es schwer löslich.[3])

[1]) F. 297°. $[\alpha]_{20°}^{D} = -10{\cdot}34°$ in Wasser, $+15{\cdot}9°$ in 20%iger Salzsäure gelöst.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Arthur Weil:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. 207 (1912); 84. 39 (1913). — Vgl. über die Synthese dieser Verbindung *Emil Fischer:* Untersuchungen usw. l. c. S. 310 und *Emil Abderhalden, C. Fröhlich* und *Dionys Fuchs:* Ebenda. 86. 454 (1913). In der ersten Arbeit findet sich die Literatur der früheren, allerdings unsicheren Beobachtungen über diese Verbindung.

[3]) F. 285°. $[\alpha]_{20°}^{D} = +4{\cdot}5°$ in Wasser, $+21°$ in 20%iger Salzsäure gelöst.

Von der normalen Kapronsäure leitet sich noch eine weitere Aminosäure ab, nämlich das Lysin.[1]) Es besitzt zwei Aminogruppen. Die eine befindet sich am α- und die andere am ε-Kohlenstoffatom. Das Lysin ist demnach eine α-, ε-Diamino-n-kapronsäure:

$$\begin{array}{ccccccccc} \varepsilon & & \delta & & \gamma & & \beta & & \alpha \\ CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & . & CH \; . \; COOH \\ | & & & & & & & & | \\ NH_2 & & & & & & & & NH_2 \end{array}$$

Die Entdeckung des Lysins verdanken wir *E. Schulze.*[2]) Er fand es in Keimpflanzen von Lupinus luteus und bald darauf auch in anderen Keimlingen. Bald wurde es, nachdem *Kossel* und *Kutscher*[3]) Methoden zur Isolierung dieser Aminosäure ausgearbeitet hatten, mit dem Arginin und dem noch zu besprechenden Histidin zusammen in fast allen Proteinen aufgefunden. Seine Konstitution wurde sowohl durch Abbau als auch durch die Synthese[4]) erwiesen. *Ellinger*[5]) beobachtete, daß Lysin von Bakterien angegriffen wird. Es wird aus ihm Kohlensäure abgespalten. Es verbleibt ein Amin, nämlich das Pentamethylendiamin = Kadaverin. Die Konstitution dieser Verbindung war bereits von *Ladenburg*[6]) aufgeklärt worden. Seine Bildung aus dem Lysin erfolgt nach der folgenden Gleichung:

$$\begin{array}{ccccccccccccccccc} CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & . & CH & . & COO & H = & CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & + & CO_2 \\ | & & & & & & & & | & & & & | & & & & & & | & & \\ NH_2 & & & & & & & & NH_2 & & & & NH_2 & & & & & & NH_2 & & \end{array}$$

Lysin Kadaverin.

Lysin ist bis jetzt nicht in kristallisiertem Zustande erhalten worden. Seine Lösung reagiert alkalisch. Diese sowohl als auch das Lysin selbst ziehen lebhaft Kohlensäure an. Das salzsaure Salz dreht nach rechts. Man nennt das in der Natur vorkommende Lysin deshalb d-Lysin, obwohl noch nicht festgestellt ist, ob das freie Lysin auch rechtsdrehend ist. Lysin bildet mit Pikrinsäure ein sehr schön kristallisierendes Pikrat.

In direkte Beziehung zum Alanin können wir drei Aminosäuren bringen, die im Gegensatz zu den bis jetzt besprochenen der aromatischen Reihe angehören. Ersetzt man in der α-Aminopropionsäure in β-Stellung ein Wasserstoffatom durch den Phenylrest, dann gelangt man zu der α-Amino-β-phenylpropionsäure = Phenylalanin:

---

[1]) Wiederholt sind Beobachtungen mitgeteilt worden, die auf das Vorkommen einer dem Lysin isomeren Verbindung hinweisen. Es ist vermutet worden, daß ein Methylornithin vorliege, und zwar

$$\begin{array}{ccccccccc} CH_2 & . & CH_2 & . & CH_2 & . & CH & . & COOH \\ | & & & & & & | & & \\ NH & . & CH_3 & & & & NH_2 & . & \end{array}$$

Vgl. hierzu *Thomas:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 18. 428 (1919).

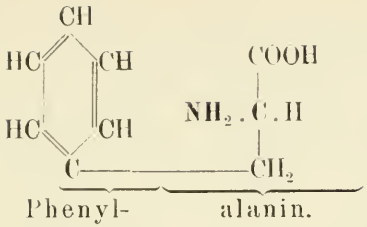
[2]) *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **24.** 18 (1898); **28.** 465 (1899); **30.** 276 (1900).

[3]) *A. Kossel* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **31.** 165 (1900/01). — *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Ergebn. d. Physiol. **1.** 32 (1902).

[4]) *Emil Fischer* und *Fritz Weigert:* Ebenda. **35.** 3772 (1902). — *Sörensen:* C. r. des travaux du Laborat. de Carlsberg. **6.** 1 (1903).

[5]) *A. Ellinger:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **29.** 334 (1900). — Vgl. Zitat 2, S. 321

[6]) *Ladenburg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19.** 780 (1886).



Diese Aminosäure ist als Baustein fast aller Proteine aufgefunden worden. Entdeckt wurde sie von *E. Schulze* und *Barbieri*[1]) in etiolierten Keimlingen von Lupinus luteus. Sie findet sich in der linksdrehenden Form. l-Phenylalanin kristallisiert in glänzenden Blättchen[2]. [3])

Wird Phenylalanin im trockenen Reagenzglas erhitzt, dann zeigt es ein charakteristisches Verhalten. Ein Teil davon sublimiert unzersetzt, der Rest wandelt sich unter Kohlensäure- und Wasserabspaltung zum Teil in Phenyllaktimid um, zum Teil entsteht Phenyläthylamin. Dieses destilliert und schlägt sich in Form von Tropfen an den kühlen Stellen des Reagenzglases nieder. Wir werden dieser wichtigen Verbindung noch wiederholt begegnen. Sie bildet sich aus Phenylalanin unter Kohlensäureabspaltung:

$$C_6H_5 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . COOH \qquad C_6H_5 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}} + CO_2$$

Phenylalanin — Phenyläthylamin.

Erhitzt man Phenylalanin mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure, dann tritt Oxydation zum Aldehyd ein. Es tritt der charakteristische Geruch nach Phenylazetaldehyd:

$$C_6H_5 . CH_2 . C\!\!<^{O}_{H}$$

auf. Erhitzt man Phenylalanin mit konzentrierter Salpetersäure, dann tritt Gelbfärbung ein. Diese letztere Reaktion hat man Xanthoproteinreaktion genannt.

In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß aus Vicia faba eine Aminosäure gewonnen worden ist, die sich als 3, 4-Dioxyphenylalanin erwiesen hat[4]):

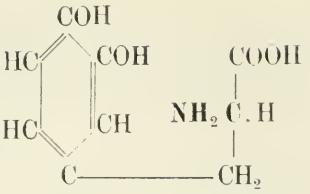
---

[1]) *E. Schulze* und *J. Barbieri:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **12**. 1924 (1879); **14**. 1785 (1881); Journ. f. prakt. Chem. (2). **27**. 337 (1883).

[2]) F. 283°. $[\alpha]_{20^0}^{D} = -35{\cdot}1°$ in wässeriger Lösung.

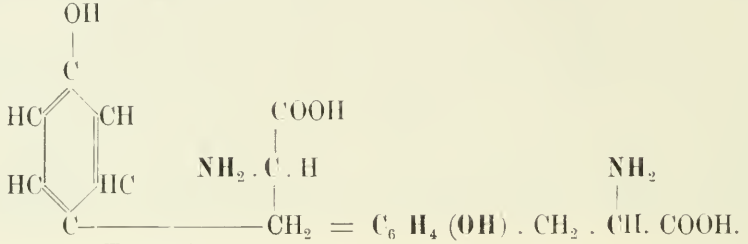
[3]) Synthesen des Phenylalanins vgl. *Erlenmeyer jun.: Liebigs* Annalen. **275**. 1. 8. 13 (1893). — *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 3062 (1904). — *S. P. L. Sörensen:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 448 (1905). — *T. Sasaki:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **54**. 163 (1921).

[4]) *M. Guggenheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **88**. 276 (1913). — Vgl. auch *Torquati:* Arch. d. Farmac. sperim. **15**. 308 (1913). — *K. Hirai:* Biochem. Zeitschr. **114**. 67 (1921). — *E. Waser* und *M. Lewandowski:* Helvet. chim. acta. **4**. 657 (1921).



Sie wird leicht zu Farbstoffen oxydiert. Dieser Vorgang vollzieht sich auch leicht in Geweben.[1])

Dem Phenylalanin sehr nahe steht das Tyrosin. Es ist seiner Konstitution nach eine α-Amino-β-para-oxyphenyl-propionsäure = Para-oxyphenyl-alanin[2]):



Tyrosin.

Tyrosin ist von *Gorup-Besanez*[3]) zum erstenmal in Vicia sativa nachgewiesen worden. Jetzt wissen wir, daß es zu den verbreitetsten Aminosäuren gehört. Sein Nachweis ist leicht.[4]) Einmal ist es in Wasser außerordentlich schwer löslich. Dieser Umstand erleichtert seine Isolierung außerordentlich. Ferner gibt Tyrosin Farbreaktionen. Sie sind, das sei ausdrücklich hervorgehoben, nicht ihm eigen, sondern zum Teil von der aromatischen Natur, zum Teil von seinem Phenolcharakter abhängig. Tyrosin gibt mit konzentrierter Salpetersäure, wie das Phenylalanin, die Xanthoproteinreaktion. Sie tritt schon in der Kälte auf und ist sehr intensiv. Dabei entsteht Mononitrotyrosin.[5]) Fügt man zu Tyrosin oder zu einer Lösung davon eine Lösung eines Merkurisalzes in starker Salpetersäure, die etwas salpetrige Säure enthält (*Millons* Reagens), dann erhält man nach einiger Zeit eine prachtvolle Rotfärbung.[6]) Ihr Auftreten läßt sich durch Erhitzen stark beschleunigen. Die Lösung von Tyrosin gibt mit *Millons* Reagens zuerst eine weiße Fällung. Es sind noch viele andere Farbreaktionen angegeben worden. Es darf bei ihrer Anwendung zum Nachweis des Tyrosins nie übersehen werden, daß die meisten dieser Reaktionen auch von anderen Phenolen gegeben werden. Man kann sich auf sie nur dann verlassen, wenn man das Tyrosin noch auf andere

[1]) Vgl. *Br. Bloch* und *P. Ryhiner:* Zeitschr. f. d. gesamte experim. Med. **5**. 179 (1917).

[2]) Vgl. seine Synthese: *Erlenmeyer* und *Lipp:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch **15**. 1544 (1882); *Liebigs* Annalen. **219**. 161 (1893).

[3]) *Gorup-Besanez:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **10**. 781 (1877). — *E. Schulze* und *J. Barbieri:* Ebenda. **11**. 710, 1233 (1878).

[4]) Vgl. hierzu *Otto Fürth* und *W. Fleischmann:* Biochem. J. **127**. 137 (1922).

[5]) Vgl. *K. Inouye:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**. 80 (1912).

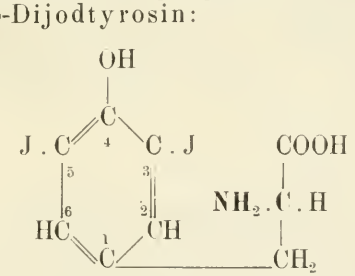
[6]) *Lassaigne:* Ann. de Chim. et de Phys. (2). **45**. 445 (1830). — *Millon:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **28**. 40 (1849).

Weise sichergestellt hat. Wir kennen auch einen biologischen Nachweis des Tyrosins. Versetzt man die wässerige Lösung von Tyrosin mit einem wässerigen Auszug bestimmter Pilze — z. B. von Russula delica —, dann tritt nach kurzer Zeit eine schöne rote Färbung auf. Die Bildung dieses Farbstoffes ist auf die Wirkung einer Fermentgruppe, Tyrosinase genannt, zurückzuführen.[1]) Allmählich kommt es zur Abscheidung eines schwarzen Pigmentes. Tyrosinasen sind auch bei manchen Tieren aufgefunden worden.[2])

Das in der Natur vorkommende Tyrosin dreht nach links.[3]) Es kristallisiert in feinen Nadeln. Es schmeckt — wohl infolge seiner Schwerlöslichkeit — nicht. Erhitzt man Tyrosin auf 270°, dann erhält man unter Kohlensäureabspaltung das dem Phenyläthylamin entsprechende p-Oxyphenyläthylamin[4]):

$$\underset{\text{Tyrosin}}{C_6H_4(OH)\,.\,CH_2\,.\,\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}\,.\,COOH} = \underset{\text{p-Oxy-phenyläthylamin.}}{C_6H_4(OH)\,.\,CH_2\,.\,\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}} + CO_2}$$

In manchen Proteinen kommt ein Tyrosin vor, an dessen Aufbau Jod beteiligt ist. Diese Verbindung ist von *Drechsel*[5]) unter den Spaltprodukten des Achsenskelettes der Koralle Gorgonia Cavolini aufgefunden worden. Er nannte sie Jodgorgosäure. Erst *Henze* und *Wheeler*[6]) erkannten sie als 3,5-Dijodtyrosin:



3, 5-Dijodtyrosin.

Dijodtyrosin ist auch aus Spongin (Badeschwamm) gewonnen worden.[7]) Es dürfte insbesondere im Skelett der Anthozoën weit verbreitet sein.[8]) Es findet sich ferner als Baustein von spezifischen Proteinen der Schilddrüse und stellt sehr wahrscheinlich eines jener Produkte dar, die von Zellen

---

[1]) *Ch. Bertrand:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **122**. 1215 (1896); **123**. 463 (1896); **145**. 1352 (1907). — *R. Chodat:* Arch. des sciences phys. et nat. **112**. (4). 24 (1907). — *E. Abderhalden* und *M. Guggenheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **54**. 331 (1907).

[2]) Vgl. die Vorlesungen über Fermente in Band II.

[3]) F. 318. $[\alpha]_{20°}^{D}$ = ca. 16° in 4%iger Salzsäure gelöst.

[4]) *R. Schmitt* und *O. Nasse: Liebigs* Ann. **133**. 211 (1865).

[5]) *E. Drechsel:* Zeitschr. f. Biol. **33**. 90 (1896).

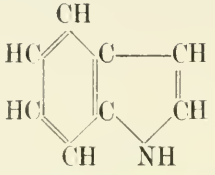
[6]) *M. Henze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **51**. 64 (1907). — *Henry C. Wheeler* und *George S. Jamieson:* Amer. Chem. Journ. **33**. 365 (1905). — *H. C. Wheeler* und *C. O. Johns:* Ebenda. **43**. 11 (1910).

[7]) *Harry C. Wheeler* und *L. B. Mendel:* Journ. of biol. Chem. **7**. 1 (1909). — *A. Oswald:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **75**. 353 (1911).

[8]) *Carl Th. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **51** 33 (1907); **55**. 77. 223 (1908).

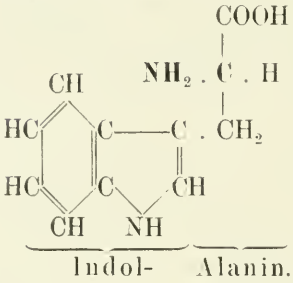
dieses Organes bereitet und als Inkretstoffe der Blut- oder Lymphbahn übergeben werden, um in anderen Zellarten einen spezifischen Einfluß auf bestimmte Funktionen auszuüben.[1])

Die dritte, bis jetzt bekannte aromatische Aminosäure ist das Tryptophan. Während Phenylalanin und Tyrosin der homozyklischen Reihe angehören, treffen wir bei dieser Aminosäure auf einen Vertreter der heterozyklischen Gruppe[2]). Wir können das Tryptophan als eine α-Aminopropionsäure auffassen, an deren β-Kohlenstoff ein Wasserstoffatom durch die Indolgruppe ersetzt ist. Das Tryptophan wäre demnach als eine α-Amino-β-indol-propionsäure zu bezeichnen. Indol hat die folgende Konstitution:



$= C_8H_7N.$

Folglich kommt dem Tryptophan die folgende Formel zu:



$= C_8H_6N . CH_2 . CH . COOH.$

NH_2

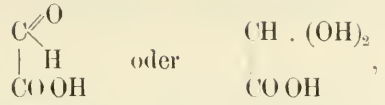
Man war dieser interessanten Aminosäure schon lange auf der Spur. Sie ist leicht daran zu erkennen, daß ihre Lösung mit Chlor- oder Bromwasser eine rosarote bis leicht violette Färbung gibt.[3]) Spaltet man Eiweißstoffe mit dem proteolytischen Ferment Trypsin, dann beobachtet man nach kurzer Zeit das Auftreten der erwähnten Farbreaktion. Beim Beginn der Verdauung ist die Reaktion nicht nachweisbar. Im Laufe der Hydrolyse verstärkt sie sich immer mehr, bis schließlich alles Tryptophan abgespalten ist. Nur das freie Tryptophan gibt die genannte Reaktion. Dieser Umstand gestattet, die Abspaltung des Tryptophans aus Eiweiß zu verfolgen. Das im Eiweiß gebundene Tryptophan gibt auch Farbreaktionen. So erhält man beim Zusatz von Glyoxylsäure[4]):

[1]) Vgl. hiezu *J. Abelin:* Biochem. Zeitschr. **102**. 58 (1919); **116**. 138 (1921). — *Emil Abderhalden* und *Olga Schiffmann: Pflügers* Archiv. **195**. 167 (1922).

[2]) Vgl. über sein Vorkommen *Otto Fürth* und *E. Nobel:* Biochem. Zeitschr. **109**. 103 (1920); *Otto Fürth* und *Fritz Lieben:* Biochem. Zeitschr. **109**. 124 (1920); **122**. 58 (1921). — *Max von Grab:* Ebenda. **121**. 69 (1921). — *Otto Folin* und *J. N. Looney:* The J. of biol. Chem. **51**. 421 (1922).

[3]) *Tiedemann* und *Gmelin:* Die Verdauung nach Versuchen. Heidelberg und Leipzig 1826. — *Claude Bernard:* C. r. de l'Acad. d. Sc. Suppl. **1** (1855). — *E. Stadelmann:* Zeitschr. f. Biol. **26**. 491 (1890). — *R. Neumeister:* Ebenda. **26**. 324 (1890). — *M. Nencki:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **28**. 560 (1895). — Vgl. auch *C. Neuberg* und *N. Popowski:* Biochem. Zeitschr. **2**. 357 (1907).

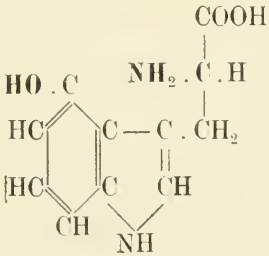
[4]) Vgl. *Sidney W. Cole:* Journ. of Physiol. **30** 311 (1906).



zu einer Lösung von Tryptophan oder von tryptophanhaltigen Verbindungen nach Unterschichten des Gemisches mit konzentrierter Schwefelsäure an der Berührungsstelle beider Schichten einen blauvioletten Ring.[1]) Erwähnt sei noch, daß Tryptophan die Xanthoproteinreaktion gibt. Ferner erhält man mit *Millons* Reagens[2]) Rotbraunfärbung. Erhitzt man Tryptophan und Kohlehydrate zusammen mit rauchender Salzsäure, dann tritt Violettfärbung ein.[3]) Da zahlreiche Eiweißstoffe bei der Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure eine ganz gleiche Färbung zeigen[4]), hat man aus den erwähnten Befunden den Schluß gezogen, daß in diesen Eiweißstoffen Kohlehydrate neben Tryptophan enthalten seien.

Das Tryptophan ist von *F. G. Hopkins* und *Cole*[5]) zuerst in reinem Zustande dargestellt worden. Es gelang ihnen auch, seine Konstitution festzustellen. Vollständig gesichert wurde sie durch die Synthese durch *Ellinger* und *Flammand*.[6]) Das in der Natur vorkommende Tryptophan ist die l-Form.[7]) Es ist in kaltem Wasser wenig löslich und kristallisiert in sechsseitigen und rhombischen Blättchen. Es schmeckt schwach bitter.[8])

Neben dem Tryptophan ist in kleiner Menge eine sauerstoffreichere Verbindung, ein Oxytryptophan, aufgefunden worden.[9]) Es ist noch nicht genau festgestellt, an welcher Stelle die OH-Gruppe sitzt, doch machen die ganzen Eigenschaften der Verbindung es sehr wahrscheinlich, daß dem Oxytryptophan die folgende Formel zukommt:



Es besteht auch noch die Möglichkeit, daß das Oxytryptophan erst bei der Isolierung des Tryptophans gebildet wird, doch hat diese Annahme wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

[1]) Reaktion von *Adamkiewicz-Liebermann*.

[2]) Vgl. S. 326.

[3]) *Emil Abderhalden* und *Martin Kempe:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 52. 207 (1907).

[4]) Sog. *Liebermann*sche Reaktion.

[5]) *F. Gowland Hopkins* und *Sydney W. Cole:* Journ. of Physiol. 27. 418 (1901) und 29. 451 (1913).

[6]) *Alexander Ellinger:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 39. 2515 (1906). — *A. Ellinger* und *Claude Flammand:* Ebenda. 40. 3029 (1907); Zeitschr. f. physiol. Chemie. 55. 8 (1908).

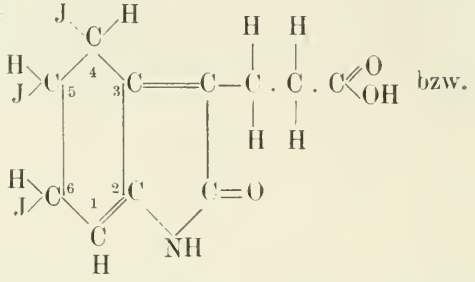
[7]) *H. Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. 74 (1908). — *Emil Abderhalden* und *Louis Baumann:* Ebenda. 55. 412 (1908).

[8]) F. gegen 289°. $[\alpha]_D^{20°} = -30{\cdot}33°$ in wässeriger Lösung.

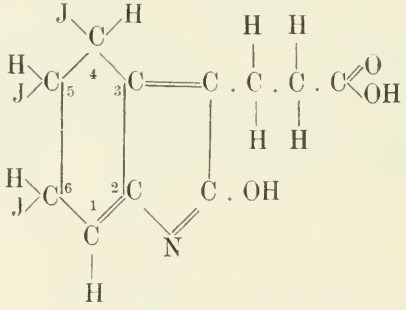
[9]) *Emil Abderhalden* und *Martin Kempe:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 52. 207 (1907).

Das Oxytryptophan kristallisiert in Nadeln.[1]) Es ist in Wasser noch schwerer löslich als das Tryptophan. Mit Bromwasser gibt es keine Färbung.

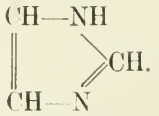
Die Aminosäure Tryptophan scheint in naher Beziehung zu einer von der Schilddrüse gebildeten, Thyroxin[2]) genannten Verbindung zu stehen. Nach *Kendall* und *Osterberg*[3]) kommt ihr die Formel einer 4, 5, 6-trihydro-4. 5. 6-trijodo-2-oxy-β-indolpropionsäure[4]) zu:



bzw.



Eine weitere heterozyklische Aminosäure ist das Histidin. Es ist eine α-Amino-β-imidazolyl-propionsäure. Der Imidazolgruppe sind wir bereits begegnet[5]), als wir die Bildung von Methylimidazol aus Traubenzucker bei der Einwirkung von Zinkhydroxyd-Ammoniak besprachen. Imidazol hat die folgende Konstitution:



Imidazol.

[1]) F. 293. $[\alpha]_D^{20^0} = -11{\cdot}2^0$ in n-Natronlauge gelöst.

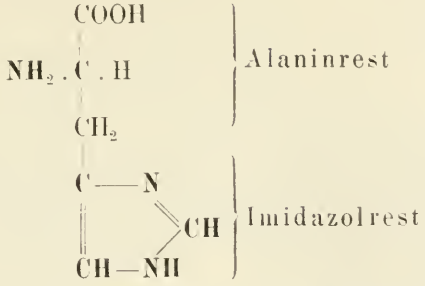
[2]) *E. C. Kendall:* Transact. Ass. Am. Phys. **30**. 420 (1915); The J. of biol. chem. **39**. 125 (1919).

[3]) *E. C. Kendall* und *A. E. Osterberg:* The J. of biol. chem. **40**. 265 (1919).

[4]) Die Verbindung ist auffallend reich an Jod! Es müssen weitere Forschungen abgewartet werden, um ein endgültiges Urteil über die Konstitution dieser Verbindung und ihre Bedeutung abgeben zu können.

[5]) S. 137.

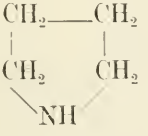
Dem α-Amino-β-imidazolyl-alanin kommt folglich die folgende Formel zu[1]):



Histidin ist von *A. Kossel*[2]) unter den Spaltprodukten des Proteins Sturin entdeckt worden. Es ist sehr verbreitet. Das in der Natur vorkommende Histidin ist die d-Verbindung. Es bildet lange schmale Tafeln.[3]) Histidin löst sich leicht in Wasser. Sein Geschmack ist süß.[4]) Seine Lösung reagiert alkalisch. Gibt man zu einer Lösung von Histidin Bromwasser hinzu, dann entfärbt sich dieses zunächst. Schließlich bleibt bei vorsichtigem Zusatz die Farbe des Bromwassers bestehen. Erhitzt man nunmehr, dann entfärbt sich die Lösung, um dann ganz plötzlich eine dunkel weinrote Färbung anzunehmen.[5]) Histidin gibt in großer Verdünnung in sodaalkalischer Lösung mit Diazobenzolsulfosäure, $C_6H_4\langle^{N\equiv N}_{SO_3}$, eine Rotfärbung. Die Synthese des Histidins ist *Pyman*[6]) gelungen.

Alle bis jetzt besprochenen Aminosäuren ließen sich direkt oder indirekt mit Gliedern der Reihe der gesättigten Fettsäuren in Verbindung bringen. Den größten Teil der Bausteine der Proteine konnten wir als in β-Stellung substituierte α-Aminopropionsäure betrachten. Es wird von den entwickelten Gesichtspunkten aus der Überblick über die einzelnen Aminosäuren wesentlich erleichtert. Wir kennen nun noch zwei Aminosäuren, die keine ohne weiteres erkennbaren Beziehungen zu den bisher besprochenen Eiweißbausteinen aufweisen, es sind dies die Iminosäuren Prolin und Oxyprolin.

Die erstere ist die α-Pyrrolidinkarbonsäure. Sie leitet sich vom Pyrrolidin ab, dem die folgende Konstitution zukommt:



[1]) Vgl. Über die Konstitution des Histidins: *Hermann Pauly:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 508 (1904.) — *F. Knoop* und *A. Windaus: Hofmeisters* Beiträge. **7**. 144 (1905); **8**. 407 (1906).

[2]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 177 (1896/97). — *S. G. Hedin:* Ebenda. **22**. 191 (1896).

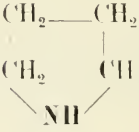
[3]) *Emil Abderhalden* und *Arthur Weil:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 435 (1912).

[4]) F. 280°. $[\alpha]_{20^0}^{D} = +40{\cdot}15^0$ in wässeriger Lösung.

[5]) *Franz Knoop: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 356 (1908).

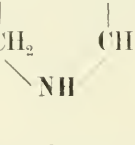
[6]) *Frank Lee Pyman:* Journ. of the Chem. Soc. London. **99**. 1386 (1911).

Folglich hat die α-Pyrrolidinkarbonsäure, das Prolin, die folgende Struktur[1]):



Das Prolin ist von *Emil Fischer*[2]) unter den Spaltprodukten des Kaseins entdeckt worden. Es stellte sich bald heraus, daß es ganz allgemein verbreitet ist. Seine Gewinnung ist dadurch erleichtert, daß es im Gegensatz zu den übrigen Aminosäuren in absolutem Äthylalkohol löslich ist. Auch sein Kupfersalz löst sich in diesem. Es dreht nach links, schmeckt süß, ist in Wasser leicht löslich und bildet flache Nadeln.[3])

Die Konstitution des Oxyprolins, das von *Emil Fischer*[4]) unter den die Gelatine zusammensetzenden Aminosäuren aufgefunden worden ist, ist von *Leuchs* und *Brewster*[5]) festgestellt worden. Es ist eine γ-Oxypyrrolidin-α-karbonsäure:



Das Oxyprolin der Proteine dreht nach links. Es schmeckt süß, ist leicht löslich in Wasser und bildet farblose Tafeln.[6])

Es ist wiederholt bezweifelt worden, ob Prolin und Oxyprolin am Aufbau von Eiweißstoffen beteiligt sind. Namentlich *Sörensen*[7]) wies darauf hin, daß α-Amino-δ-oxyvaleriansäure leicht in Prolin übergeht, und somit diese Aminosäure die Vorstufe der α-Pyrrolidinkarbonsäure sein könnte. Es ist jedoch in einwandfreier Weise gelungen, zu beweisen, daß Prolin ein primäres Spaltprodukt der Proteine ist.[8]) Die Möglichkeit, daß außerdem die genannte α-Amino-δ-oxyvaleriansäure ein Baustein mancher Proteine ist, bleibt offen. Ihre leichte Überführbarkeit in Prolin zeigen die folgenden Formeln:

---

[1]) Vgl. seine Synthese: *R. Willstätter:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **33**. 1160 (1900). — *Emil Fischer:* Ebenda. **34**. 454 (1901). — *S. P. L. Sörensen:* C. r. des travaux du Laborat. de Carlsberg. **6**. 137 (1908). — *S. P. L. Sörensen* und *A. C. Andersen:* Ebenda. **7**. 72 (190).— Vgl. auch *Emil Fischer* und *G. Zemplén:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **42**. 2989 (1909).

[2]) *Emil Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 151 (1901).

[3]) F. 220°. $[\alpha]_{20°}^{D} = -81°$ in wässeriger Lösung.

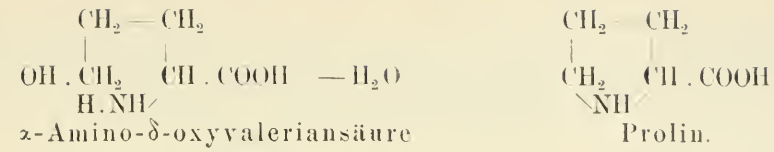
[4]) *Emil Fischer:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **35**. 2660 (1902).

[5]) *Hermann Leuchs:* und *J. F. Brewster:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **46**. 986 (1913). — *H. Leuchs* und *K. Bormann:* Ebenda. **52**. 2086 (1919).

[6]) F. 270°. $[\alpha]_{20°}^{D} = -76°$ in wässeriger Lösung.

[7]) *S. P. L. Sörensen* und *A. C. Andersen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **56**. 236 (1908).

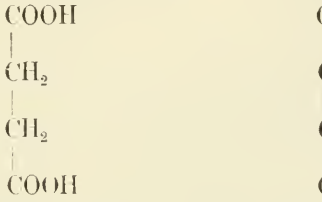
[8]) Vgl. *Emil Fischer* und *R. Böhner:* Ebenda. **65**. 115 (1910). — *Emil Abderhalden* und *Karl Kautzsch:* Ebenda. **78**. 96 (1912).



α-Amino-δ-oxyvaleriansäure Prolin.

Alle bisher angeführten Aminosäuren sind einbasisch. Wir kennen nun zwei Dikarbonsäuren, die Asparaginsäure und die Glutaminsäure. Beide finden sich in fast allen Proteinen. Besonders die letztere kommt in großen Mengen vor. Einzelne der Eiweißstoffe der Pflanzenwelt bestehen zu einem Drittel aus Glutaminsäure.

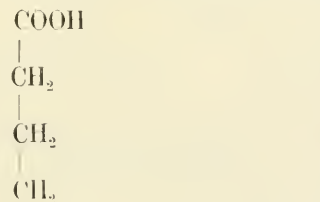
Die Asparaginsäure ist eine Amino-bernsteinsäure[1]):



Bernsteinsäure Aminobernsteinsäure.

Sie dreht nach links und kristallisiert in rhombischen Blättchen oder Säulen. Ihre Lösung reagiert und schmeckt sauer.[2]) Die l-Asparaginsäure ist zum erstenmal von *Plisson*[3]) beobachtet worden. Als Baustein von Eiweißstoffen wurde sie von *Ritthausen* und *Kreussler* und ferner von *Hlasiwetz* und *Habermann*[4]) erkannt. Sie kommt auch frei im Drüsensekret von Tritonium nodosum vor.[5])

Die Glutaminsäure stellt die nächste Homologe der Asparaginsäure dar. Sie ist eine Amino-glutarsäure[6]):



Glutarsäure Aminoglutarsäure.

Ritthausen[7]) hat die Glutaminsäure zum erstenmal festgestellt. Sie dreht nach links und schmeckt adstringierend. Ihre Lösung reagiert sauer.

[1]) Vgl. die Synthese bei *Piutti:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 1694 (1886). — *Walden* und *Lutz:* Ebenda. **30**. 2795 (1897).

[2]) F. 251°. $[\alpha]_{20°}^{D} = -26{\cdot}5$ in salzsaurer Lösung.

[3]) *Plisson:* Ann. de chim. et de phys. (2) **36**. 175 (1827); **45**. 315 (1830).

[4]) *H. Ritthausen* und *Kreussler:* Journ. f. prakt. Chemie. **108**. 240 (1869). — *H. Hlasiwetz* und *J. Habermann: Liebigs* Annalen. **159**. 204 (1871).

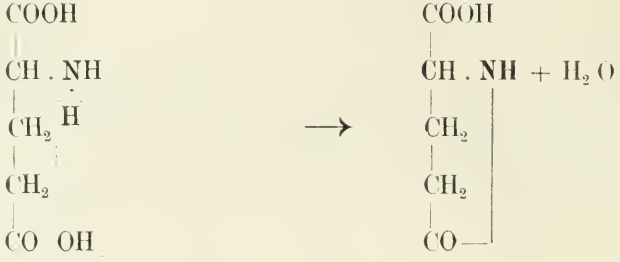
[5]) *M. Henze:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 348 (1901).

[6]) Ihre Synthese vgl. *Wolff: Liebigs* Ann. **260**. 119 (1890).

[7]) *H. Ritthausen:* Journ. prakt. Chemie. **99**. 454 (1866).

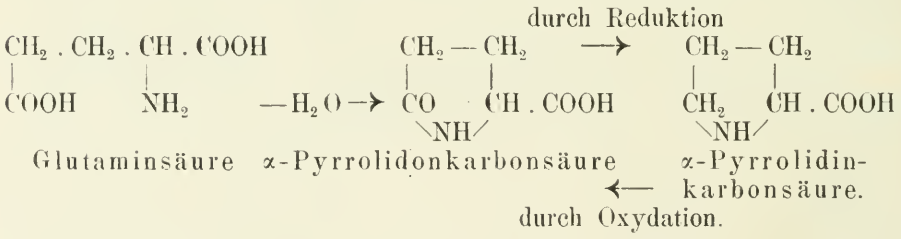
Die Glutaminsäure kristallisiert in rhombisch-sphenoidisch-hemiedrischen Kristallen.[1])

Wird die Glutaminsäure auf 185—190° erhitzt, dann geht sie unter Wasseraustritt in die Pyrrolidonkarbonsäure über[2]):

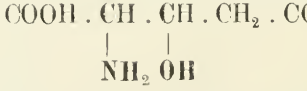


Glutaminsäure Pyrrolidonkarbonsäure.

Es ist wohl möglich, daß diese als Baustein von Proteinen auftritt.[3]) Sie wird leicht zu Glutaminsäure aufgespalten, weshalb ihr Nachweis sehr erschwert ist. Die leichte Überführbarkeit der Glutaminsäure in Pyrrolidonkarbonsäure und umgekehrt eröffnet Beziehungen zum Prolin und damit auch zum Oxyprolin. Durch Reduktion könnte die Pyrrolidonkarbonsäure auch in der Zelle in Pyrrolidinkarbonsäure übergehen und umgekehrt die letztere durch Oxydation in erstere verwandelt werden. Die folgenden Formeln geben diese nahen Beziehungen wieder[4]):



Aus Kaseinogen ist eine Oxy-glutaminsäure der Zusammensetzung



gewonnen worden.[5]) Sie enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Es sind daher zwei stereoisomere Formen möglich. Weitere Untersuchungen sind nötig, um ihre Verbreitung festzustellen. Sie scheint mit Glutaminsäure zusammen vielen Proteinen als Baustein anzugehören.

[1]) F. 225°. $[\alpha]_{20°}^{D} = +24°$ in wässeriger Lösung, in salzsaurer + 31·2°.

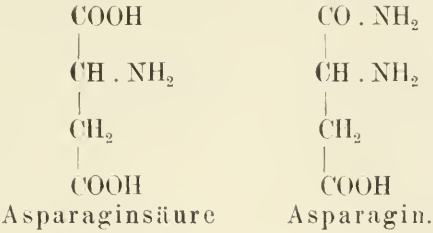
[2]) *A. Menozzi:* und *G. Appiani:* Gazz. chim. ital. **22**. (2). 105 (1892); **24**. (1). 370 (1894). — *Emil Abderhalden* und *Karl Kautzsch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **64**. 447 (1910); **68**. 487 (1910); **78**. 333 (1912).

[3]) *Emil Abderhalden* und *Karl Kautzsch:* l. c. (Fußnote [2]).

[4]) *Emil Fischer* und *Reginald Bochner:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 1332 (1811). — Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *Karl Kautzsch:* l. c. (Fußnote 2). — *Emil Abderhalden* und *Rudolf Hanslian:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 228 (1912).

[5]) *H. D. Dakin:* Biochem. Jl. **12**. 290 (1918).

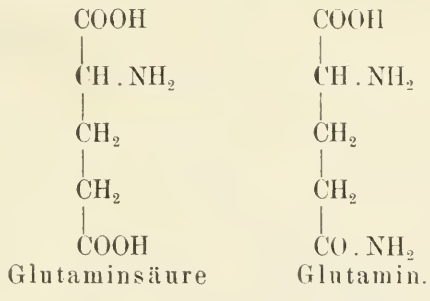
Von der Asparaginsäure und der Glutaminsäure kommt im Pflanzenreich im freien Zustande das Säureamid vor. Das Amid der ersteren Verbindung, das Asparagin, hat die folgende Konstitution:



Asparaginsäure Asparagin.

Asparagin ist zuerst in Spargelsprößlingen aufgefunden worden.[1]) Es ist im Pflanzenreich ganz allgemein verbreitet. Es ist in Knospen, Laubtrieben, in Knollen, Zwiebeln usw. gefunden worden. In Keimen, die ohne Belichtung gelassen werden, findet starke Anhäufung von Asparagin statt. Es dreht nach links und kristallisiert in großen, rhombischen, linkshemiedrischen Kristallen.

Das Glutamin wurde von *Schulze* und *Barbieri*[2]) in Kürbiskeimlingen entdeckt. Es hat folgende Konstitution[3]):



Glutaminsäure Glutamin.

Das aus Keimlingen isolierte Glutamin dreht nach rechts. Es kristallisiert in farblosen, rhombischen Tafeln.

Es ist die Möglichkeit gegeben, daß Asparagin und Glutamin Bausteine der Proteine oder doch mancher Proteine sind. Für das Vorkommen von Glutamin als Eiweißbaustein kann vielleicht die Feststellung verwertet werden, daß der Mensch nach Zufuhr von Phenylessigsäure Phenylazetylglutamin im Harn ausscheidet. Sie erscheint zum Teil als solches, zum Teil mit Harnstoff gekuppelt.[4]) Ferner spricht für ein Vorkommen von Amiden und insbesondere von Glutamin im Eiweiß die Beobachtung, daß zwischen dem bei der Hydrolyse von Proteinen frei werdenden Ammoniak

---

[1]) *Delaville:* Ann. de chim. et de phys. **41**. 298 (1802). — *Robiquet* jun. Ebenda **55**. 152 (1905). — *Vaquelin* und *Robiquet* jun.: Ebenda **57**. 88 (1905).

[2]) *E. Schulze* und *J. Barbieri:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **10**. 199 (1877); **11**. 712 (1878).

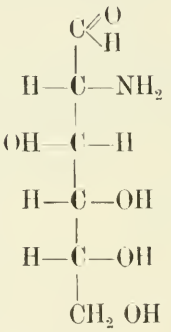
[3]) Vgl. *H. Thierfelder:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **114**. 192 (1921).

[4]) *H. Thierfelder* und *C. P. Sherwin:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **47**. 2630 (1914) — Vgl. auch *C. P. Sherwin* und *W. Wolf:* The J. of biol. chem. **37**. 113 (1919).

und dem Gehalt an Dikarbonsäuren und insbesondere an Glutaminsäure enge Beziehungen bestehen.[1])

Außer den hier angeführten Aminosäuren sind noch mehrere als Bausteine von Proteinen beschrieben worden. Es ist jedoch bis jetzt keine davon eindeutig festgestellt worden. Eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{12}H_{26}N_2O_5$ ist aus Kasein erhalten worden.[2]) Es ist fraglich, ob diese Aminosäure ein primäres Abbauprodukt darstellt. Wir werden auf die Frage, ob wir schon alle am Aufbau der Proteine beteiligten Aminosäuren kennen, noch zurückkommen. Hier sei nur erwähnt, daß Beobachtungen vorliegen, die darauf hindeuten, daß noch unbekannte Bausteine vorhanden sind. Ihre Zahl dürfte jedoch nicht groß sein. Es ist wohl möglich, daß manche Proteine durch besondere Bausteine ausgezeichnet sind. Vor allem bedürfen noch die schwefelhaltigen Abbauprodukte erhöhter Aufmerksamkeit.

Manche Proteine enthalten außer den Aminosäuren als Baustein noch das bereits besprochene[3]) Glukosamin:



Das Glukosamin ist vor allem in den Muzinen, Mukoiden, ferner im Eieralbumin und in Serumeiweiß nachgewiesen worden. *Friedrich Müller*[4]) erkannte es zuerst als Baustein der Muzine. Das Glukosamin kristallisiert in feinen Nadeln. Es dreht nach rechts, ist leicht löslich in Wasser und reduziert Metalloxyde in alkalischer Lösung.

Es ist auch heute noch nicht ganz aufgeklärt, in welcher Art und Weise das Glukosamin in das Molekül der erwähnten Proteine eingefügt ist. Es ist gelungen aus Muzinen und Mukoiden Verbindungen abzutrennen, die aus Schwefelsäure, Glukuronsäure und Glukosamin bestehen. An Stelle der letzteren Verbindung ist auch eine andere ihm sehr ähnliche Verbindung, nämlich d-Lyxohexosamin aufgefunden worden. *Levene* und Mitarbeiter[5]) unterscheiden zwei Arten von Verbindungen, zusammen-

[1]) Vgl. u. a. *H. Thierfelder* und *E. v. Cramm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **105**. 58 (1919).

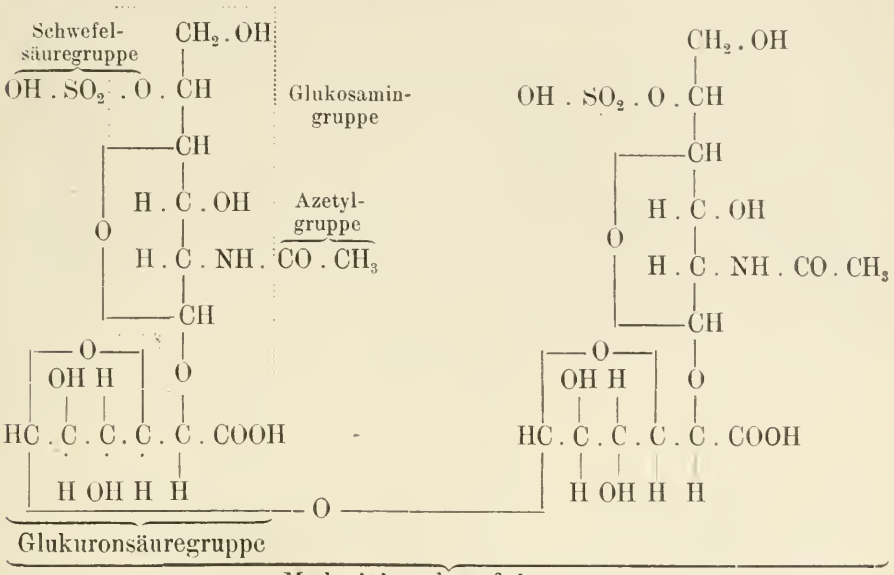
[2]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 510 (1904).

[3]) S. 42.

[4]) *Friedrich Müller:* Zeitschr. f. Biol. **42**. 468 (1901). — Vgl. auch *Leo Langstein:* Ergebnisse der Physiol. **1**. 63 (1902); **3**. (1). 453 (1904).

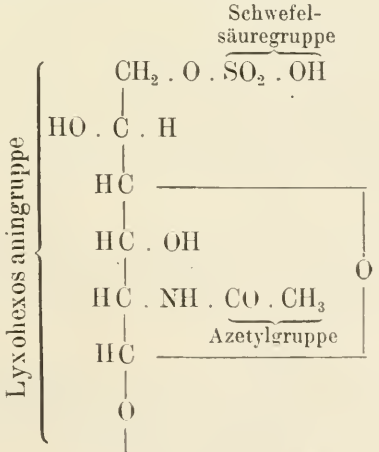
[5]) Vgl. *P. A. Levene* und *J. López — Suárez:* The Journ. of biol. chem. **36**. 105 (1918). — *P. A. Levene:* Hexosamines, their derivates, and mucins and mucoids. Monographs of the Rockefeller Institute for medical Research. New-York 1922.

gesetzter Natur, nämlich Mukoitinschwefelsäure und Chondroitinschwefelsäure. Für die erstere Verbindung ist die folgende, noch nicht in allen Teilen bewiesene Strukturformel aufgestellt worden:



Mukoitinschwefelsäure.

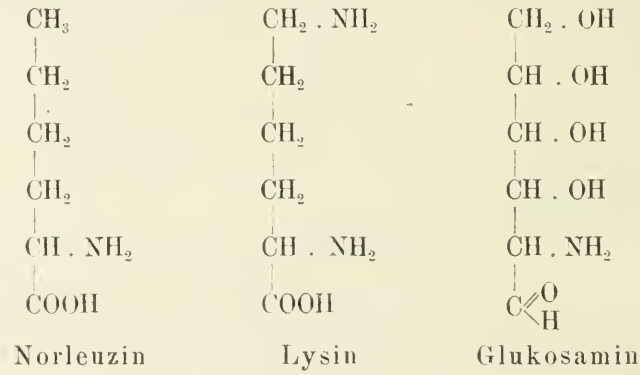
Der Chondroitinschwefelsäure wird eine entsprechende Struktur zuerkannt, nur findet sich an Stelle des Glukosamins das d-Lyxohexosamin. Es sei von der Strukturformel nur der von der für die Mukoitinschwefelsäure aufgestellten abweichende Teil wiedergegeben:



hier schließt sich, wie oben, Glukuronsäure an.

Die erwähnten stickstoffhaltigen Kohlehydrate stellen in gewissem Sinne einen Übergang von den Kohlehydraten zu den

Aminosäuren dar. Besonders interessant ist die Beziehung des Glukosamins zur Glukose. Es besitzt die für diese charakteristischen Gruppen und zugleich eine Aminogruppe. Es sei gleich hier erwähnt, daß bis jetzt die Bemühungen, die Stellung des Glukosamins im Zellstoffwechsel aufzuklären, erfolglos waren. Vor allem ist es nicht geglückt, die Herkunft des Glukosamins im tierischen Organismus festzustellen. Selbst dann, wenn wir in der Nahrung kein Glukosamin zuführen, bildet der tierische Organismus fortwährend große Mengen Muzin in seinen Drüsen und damit auch Glukosamin.[1]) Die wahrscheinlichste Annahme ist die, daß die Zellen des tierischen Organismus — vielleicht auch nur diejenigen, die Muzin bilden — Traubenzucker aminieren, d. h. eine Aminogruppe in sein Molekül einfügen. Es ist jedoch auch möglich, daß eine bestimmte Aminosäure als Ausgangsmaterial dient. So könnten das Norleuzin oder das Lysin in Glukosamin übergeführt werden. Die folgenden Formeln zeigen die nahen Beziehungen dieser Verbindungen zueinander:



Norleuzin Lysin Glukosamin.

Der Versuch, durch Verfütterung von Glukosamin etwaige Beziehungen zu den Kohlehydraten aufzufinden, war bis jetzt auch erfolglos.[2])

Endlich muß noch erwähnt werden, daß bei der Hydrolyse der meisten Proteine in oft ganz beträchtlichen Mengen Ammoniak in Erscheinung tritt. Es ist möglich, daß seine Entstehung zum Teil auf Zersetzung von Eiweißbausteinen zurückzuführen ist. Der größte Teil dürfte jedoch aus Säureamiden — insbesondere Glutamin und Asparagin —, deren Vorkommen im Eiweiß immer mehr an Wahrscheinlichkeit gewonnen hat[3]), herstammen.

Bei der Hydrolyse der Proteine mit Säuren, insbesondere mit rauchender Salzsäure entstehen braun bis schwarz gefärbte, amorphe Massen. Man hat sie Huminsubstanzen und Melanoidine genannt.[4]) Ihre Natur

---

[1]) Nach eigenen Beobachtungen.

[2]) Vgl. die Literatur S. 42, ferner *Lüthje:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **79**. 499 (1904); *Pflügers* Archiv. **106**. 160 (1905). — *O. Baumgarten:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **2**. 64 (1905/06). — *J. Forschbach: Hofmeisters* Beiträge **8**. 313 (1906). — *E. Fabian:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**. 167 (1899).

[3]) Vgl. S. 336.

[4]) Vgl. u. A.: *L. v. Udránsky:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**. 537 (1887); **12**. 355 u. 377 (1887). — *O. Schmiedeberg:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **39**. 1 (1897). — *F. Samuely: Hofmeisters* Beiträge. **2**. 355 (1902). — *B. v. Reinbold: Pflügers* Archiv. **103**. 581 (1904).

ist noch nicht aufgeklärt. Diese Substanzen verdanken sicher sekundären Zersetzungen ihre Entstehung. Manche Aminosäuren, wie z. B. das Tryptophan, werden leicht zersetzt.[1]) Tryptophan ist die Muttersubstanz der Melanoidine.[2]) Huminsubstanzen bilden sich dann, wenn Kohlehydrate zugegen sind. Auch Glukosamin liefert mit Aminosäuren zusammen erhitzt solche Produkte.

Aus dem Befunde von Huminsubstanzen wollte man den Schluß ableiten, daß im Proteinmolekül Kohlehydrate enthalten seien.[3]) Es ist jedoch bis heute nicht geglückt, außer dem Glukosamin Kohlehydrate mit Sicherheit als Baustein der Proteine festzustellen, wenn auch Befunde vorliegen, die im Sinne des Vorkommens von solchen im Eiweiß sprechen.[4]) Nicht selten sind Proteinen Kohlehydrate nur beigemengt. Namentlich die aus Pflanzen gewonnenen Eiweißstoffe sind oft stark mit Kohlehydrate führenden Substanzen verunreinigt. Man kann diese leicht erkennen, indem man zu der Lösung des betreffenden Proteins einige Tropfen einer alkoholischen Lösung von α-Naphthol zufügt und dann vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet.[5]) Es tritt an der Berührungsstelle beider Schichten eine violette Färbung auf. Diese Reaktion ist außerordentlich empfindlich.[6])

---

[1]) *F. G. Hopkins* und *S. W. Cole:* Journ. of Physiol. **27**. 418 (1901). — *Sidney W. Cole:* Ebenda. **30**. 311 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Martin Kempe:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **52**. 207 (1907).

[2]) *O. Fürth* und *Fr. Lieben:* Biochem. Zeitschr. **116**. 224 (1921).

[3]) Vgl. zu dieser Frage *Leo Langstein:* Ergebnisse d. Physiol. **1**. 63 (1902); **3** (1). 453 (1904).

[4]) *Leo Langstein:* Biochem. Zeitschr. **127**. 34 (1922).

[5]) Reaktion nach *Molisch. H. Molisch:* Monatsheft f. Chem. **7**. 198 (1888).

[6]) Vgl. über die dieser Reaktion zugrunde liegenden Vorgänge: *Carl Neuberg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 564 (1900/01).

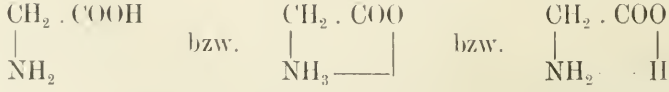
Vorlesung XVIII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

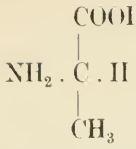
2.

Aminosäuren. Die Art ihrer Verknüpfung im Eiweißmolekül. Peptone. Polypeptide.

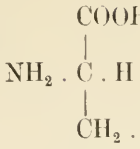
Wir haben die Struktur der am Aufbau der Proteine beteiligten Aminosäuren im Zusammenhang mit den ersten sechs Gliedern der Reihe der gesättigten Fettsäuren besprochen. Einige davon sind α-Aminoderivate der entsprechenden Fettsäuren, andere enthalten an anderen Kohlenstoffatomen eine zweite Aminogruppe oder einen anderen Rest. Nur die beiden zweibasischen Verbindungen Asparaginsäure und Glutaminsäure und die heterozyklischen Iminosäuren Prolin und Oxyprolin gehören anderen Reihen an. Die Kenntnis der Konstitution der einzelnen Aminosäuren ist deshalb unumgänglich notwendig, weil nur sie uns gestattet, den Abbau jeder einzelnen im Zellstoffwechsel zu verfolgen. Eine ganze Reihe von Verbindungen, die teils im Darmkanal, teils in den Geweben und ferner im Harn auftreten, können wir mit ganz bestimmten Aminosäuren in direkte Beziehung bringen. Ist die Struktur der einzelnen Aminosäuren bekannt, dann bereitet es keine Schwierigkeiten, die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Stoffwechselzwischenprodukten und ihnen klar zu übersehen. Es seien im folgenden die einzelnen Aminosäuren übersichtlich zusammengestellt, und zwar unter Berücksichtigung der Konfiguration, soweit diese bekannt ist (Alanin und seine substituierten Abkömmlinge):



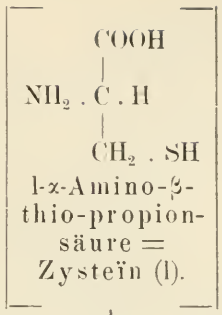
Aminoessigsäure = Glykokoll.



d-α-Aminopropionsäure = d-Alanin(l)

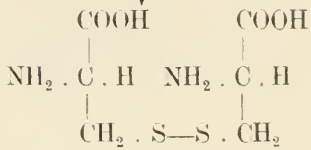


l-α-Amino-β-oxypropionsäure = l-Serin(l)

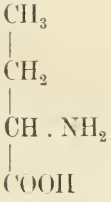


[1])

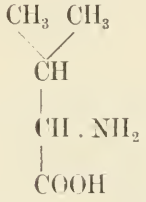
l-α-Amino-β-thio-propionsäure = Zysteïn (l).



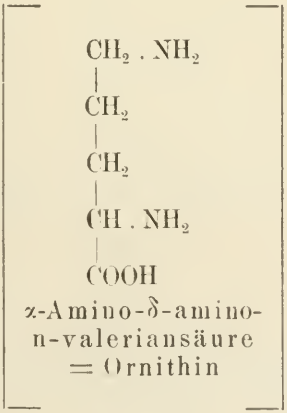
l-Di-(α-amino-β-thio-propionsäure = l-Zystin(l).



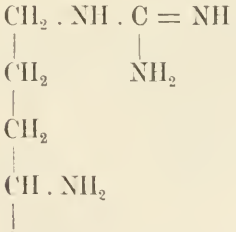
d-α-Amino-buttersäure (d-α-Amino-β-methyl-propionsäure)



d-α-Amino-iso-valeriansäure = d-Valin (d-α-Amino-β-dimethyl-propionsäure)

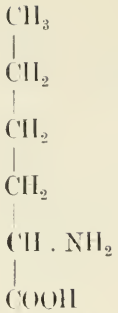


α-Amino-δ-amino-n-valeriansäure = Ornithin

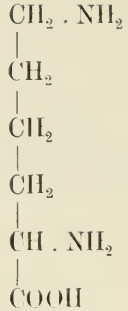


d-α-Amino-δ-guanidino-valeriansäure = d-Arginin.

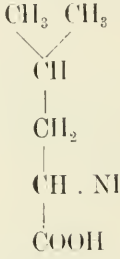
[1]) Die eingeklammerten Verbindungen sind bei der Hydrolyse der Proteine nicht erhalten worden. Sie sind entweder, wie das Ornithin und Zystein, Bestandteil bestimmter Aminosäuren oder wie die Pyrrolidonkarbonsäure noch nicht sicher nachgewiesen.



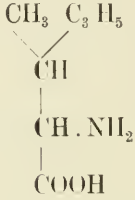
d-α-Amino-n-kapronsäure
= d-Norleuzin
(α-Amino-β-propyl-propionsäure)



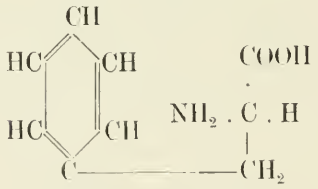
d-α-Amino-ε-amino-n-kapronsäure = d-Lysin.



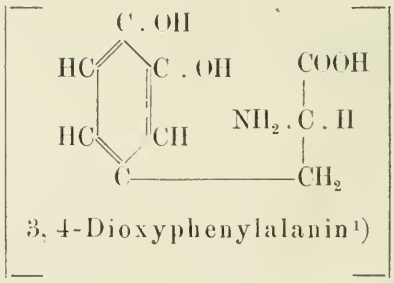
l-α-Amino-isobutylessigsäure
= l-Leuzin
(α-Amino-β-isopropyl-propionsäure)



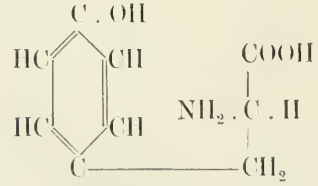
d-α-Amino-β-methyl-β-äthyl-propionsäure = d-Isoleuzin.



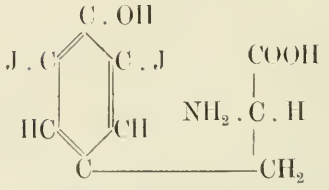
l-α-Amino-β-phenyl-propionsäure = l-Phenylalanin



3, 4-Dioxyphenylalanin[1])



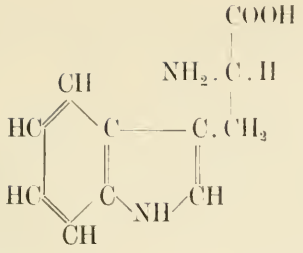
l-α-Amino-β-p-oxy-phenyl-propionsäure = l-Tyrosin.



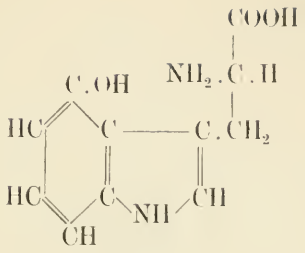
α-Amino-β-3, 5-dijod-p-oxy-phenyl-propionsäure = 3, 5-Dijodtyrosin = Jodgorgosäure[2])

[1]) Noch fraglich, ob Eiweißbaustein.

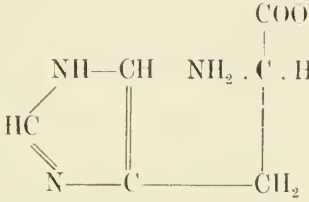
[2]) *Carl Th. Mörner* hat aus Primnoa-Gorgonin eine Bromgorgosäure = 3, 5-Dibrom-tyrosin dargestellt. [Zeitschr. f. physiol. Chemie. 88. 124 (1913)].



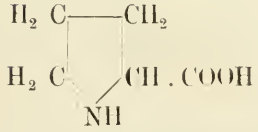
l-α-Amino-β-indol-propionsäure
= l-Tryptophan.



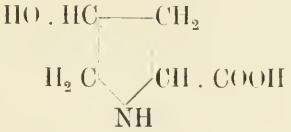
l-α-Amino-β-oxy-indol-propion-
säure = l-Oxy-tryptophan.



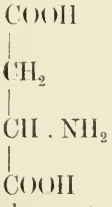
l-α-Amino-β-imidazolyl-propionsäure = l-Histidin.



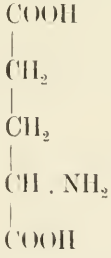
l-α-Pyrrolidinkarbon-
säure = l-Prolin



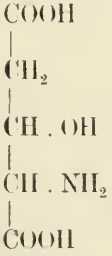
l-γ-Oxy-α-pyrrolidin-
karbonsäure = l-Oxyprolin.



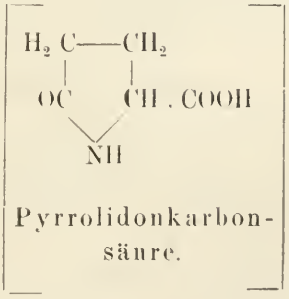
l-Aminobernsteinsäure
= l-Asparaginsäure



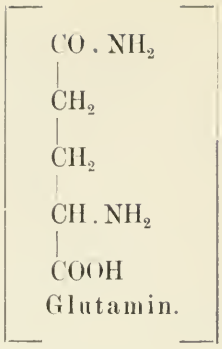
d-Aminoglutarsäure
= d-Glutaminsäure.



β-Oxy-glutaminsäure



Pyrrolidonkarbon-
säure.



Glutamin.

Die Bausteine der Proteine können nach ihrer Art und ihrem Gehalt an einzelnen Gruppen in der folgenden Weise eingeteilt werden.

I. Aminosäuren der aliphatischen Reihe.

1. Monoamino-monokarbonsäuren. Dahin gehören alle jene Aminosäuren, die eine Aminogruppe tragen und Monokarbonsäuren sind: Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure, Valin, Isoleuzin, Leuzin, Norleuzin.

Das Serin, das auch hierhin gehört, ist weiterhin durch den Gehalt einer Oxygruppe ausgezeichnet. Es ist eine Monoamino-mono-oxy-monokarbonsäure.

Das Zystin besteht aus zwei Molekülen Zysteïn, das als eine Monoamino-monothio-monokarbonsäure aufzufassen ist.

2. Diamino-monokarbonsäuren. Diese enthalten außer einer Karboxylgruppe zwei Aminogruppen. Hierher gehört das Lysin. Eine Gruppe für sich bildet das Arginin, das neben einer Aminogruppe noch die Guanidinogruppe enthält. Es wäre als eine Monoamino-monoguanidino-monokarbonsäure zu bezeichnen. Da sich Arginin und Lysin in vielen ihrer Eigenschaften sehr ähnlich sind, z. B. ähnliche Fällungsverhältnisse aufweisen und beide alkalisch reagieren, hat man sie auch zusammen Diaminosäuren genannt.[1]) Diese Bezeichnung ist insofern auch gerechtfertigt, als das Arginin außer der in α-Stellung befindlichen Aminogruppe auch in der Guanidinogruppe eine freie Aminogruppe trägt. Erwähnt sei, daß früher auch das Histidin zu den Diaminosäuren hinzugerechnet worden ist.

3. Monoamino-di-karbonsäuren: Hierher gehören die beiden zweibasischen Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure. Hier reiht sich als Oxysäure die Oxy-glutaminsäure an.

II. Aminosäuren der aromatischen Reihe.

A. Angehörige der homozyklischen Reihe.

Diese Gruppe enthält nur Monoamino-monokarbonsäuren, nämlich das Phenylalanin und das Tyrosin. Das letztere ist eine Monoamino-

[1]) Vielfach ist auch der Name Hexonbasen gebräuchlich.

mono-oxy-monokarbonsäure. Ferner gehören hierher das 3, 5-Dijodtyrosin und das 3, 5-Dibrom-tyrosin.

B. Angehörige der heterozyklischen Reihe.

Auch die Vertreter dieser Körperklasse sind Monokarbonsäuren. Sie umfaßt die Monoamino-monokarbonsäuren: Tryptophan und Histidin und die Monoamino-mono-oxy-monokarbonsäure Oxytryptophan. Ferner gehören hierher die Monoiminomonokarbonsäure Prolin und die Monoimino-mono-oxy-monokarbonsäure Oxyprolin.

III. Bausteine der Proteine, die keine Aminosäuren sind.

Wir kennen bis jetzt als Vertreter dieser Gruppe nur das Glukosamin und das Ammoniak.

Die einzelnen Aminosäuren haben viele Eigenschaften miteinander gemein. Nur die zweibasischen Verbindungen haben einen ausgesprochen sauren Charakter und die Diaminosäuren einen basischen. Die übrigen Aminosäuren haben einen doppelten Charakter, indem einerseits die Aminogruppe und andrerseits das Karboxyl sich geltend machen kann. Wir haben bereits erwähnt, daß die Aminosäuren sich verestern lassen. Wir gelangen dann zu Verbindungen, die ihrer Struktur nach den Fetten entsprechen, nur ist hier statt einer Fettsäure eine Aminofettsäure mit einem Alkohol esterartig verknüpft. Ferner bilden die Aminosäuren Salze. Das Kupfersalz der einzelnen Aminosäuren ist besonders oft zur Trennung von Aminosäuren verwendet worden. Wir haben ferner schon der interessanten Beobachtung gedacht, daß die Aminosäuren sich mit Neutralsalzen verbinden.[1]) Endlich sei nochmals bemerkt, daß die Aminogruppe der Aminosäuren sich leicht mit Säureradikalen verknüpfen läßt. Es sind zahlreiche derartige Verbindungen gewonnen worden. Manche davon sind besonders geeignet, um bestimmte Aminosäuren zu charakterisieren.

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß die Aminosäuren mit Harnstoff sogenannte Uraminosäuren bilden. Kocht man Aminosäuren und Harnstoff zusammen in wässeriger Lösung, dann entweicht Ammoniak, und es bildet sich die erwähnte Verbindung. Sie besitzt am α-Kohlenstoffatom an Stelle der NH_2-Gruppe die $NH . CO . NH_2$- = Uraminogruppe. Die Bezeichnung dieser Verbindungen ergibt sich ganz von selbst. Sie sind α-Uraminoverbindungen.[2]) Es sei als Beispiel das Alanin gewählt:

$$\begin{array}{ccccc} CH_3 . CH . COOH & NH_2 & & CH_3 . CH . COOH & \\ | & \rangle CO & = & | & + NH_3, \\ NH_2 & + NH_2 & & NH . CO . NH_2 & \end{array}$$

Alanin Harnstoff Ureïnpropansäure = α-Uraminopropionsäure

---

[1]) Vgl. S. 314.

[2]) *Fritz Lippich:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **39**. 2953 (4906); **41**. 2953. 2974 (1908). — Vgl. auch *Walter Weiland:* Biochem. Zeitschr. 38. 385 (1911).

oder allgemeiner dargestellt, wobei R den Rest der Kohlenstoffkette bedeutet:

$$R\langle\begin{matrix}COOH\\NH_2\end{matrix} + \begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\rangle CO = R\langle\begin{matrix}COOH\\NH\,.\,CO\,.\,NH_2\end{matrix} + NH_3.$$

Erwärmt man eine solche Uraminoverbindung mit verdünnter Mineralsäure, dann erhält man das Anhydrid der Verbindung, auch Hydantoin genannt:

$$R\langle\begin{matrix}COOH\\NH\,.\,CO\,.\,NH_2\end{matrix} - H_2O = R\langle\begin{matrix}CO\\NH\,.\,CO\,.\,NH\end{matrix}$$

α-Uraminosäure — Hydantoin.

Sehr interessant ist ferner die Beobachtung von *Siegfried*[1]), daß Aminosäuren Kohlensäure unter Bildung von Karbaminosäuren binden können. Sättigt man z. B. eine wässerige Lösung von Glykokoll unter Kühlung mit Kohlensäure, so entsteht Glykokollkarbonsäure. Sie läßt sich durch Zusatz von Kalkmilch zu dem Reaktionsgemisch als Kalksalz abscheiden:

$$\begin{matrix}CH_2\,.\,COOH\\|\\NH_2\end{matrix} + C\langle\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\!\!=O \;-\; H_2O \longrightarrow \begin{matrix}CH_2\,.\,COOH\\|\\NH\,.\,COOH\end{matrix} + Ca\langle\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} \;-\; 2\,H_2O \longrightarrow$$

Glykokoll — Glykokollkarbonsäure

$$\begin{matrix}CH_2\,.\,COO\\|\\NH\,.\,COO\end{matrix}\rangle Ca$$

Glykokollkarbonsaures Kalzium.

Aus der Monokarbonsäure Glykokoll ist eine Dikarbonsäure geworden. Die Aminodikarbonsäuren liefern Aminotrikarbonsäuren:

$$\begin{matrix}COOH\\|\\CH\,.\,NH_2\\|\\CH_2\\|\\COOH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}COOH\\|\\CH\,.\,NH\,.\,COOH\\|\\CH_2\\|\\COOH\end{matrix}$$

Asparaginsäure — Karbamino-bernsteinsäure.

Endlich sei noch erwähnt, daß die Aminosäuren sich zu Aldehyden reduzieren lassen:

$$\begin{matrix}R\,.\,CH\,.\,COOH\\|\\NH_2\end{matrix} + 2\,H = \begin{matrix}R\,.\,CH\,.\,C\langle\begin{matrix}O\\H\end{matrix}\\|\\NH_2\end{matrix} + H_2O.$$

[1]) *M. Siegfried:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 85 (1905); **46**. 401 (1905). — *M. Siegfried* und *H. Schmitz:* Ebenda. **65**. 295 (1910).

So ist z. B. aus Glykokoll durch Reduktion mit Natriumamalgam der Aminoazetaldehyd, $NH_2 . CH_2 . C\langle^{O}_{H}$, erhalten worden.[1])

Wie wir schon erwähnt haben, zeigen die verschiedenen Aminosäuren mit wenig Ausnahmen entsprechend ihrer gleichartigen Struktur recht ähnliche Eigenschaften. Dieser Umstand erschwert ihre Gewinnung ganz außerordentlich. Dazu kommt noch, daß ihre Eigenschaften nur dann scharf zum Ausdruck gelangen, wenn sie vollständig rein sind. Geringe Verunreinigungen beeinflussen z. B. die Löslichkeitsverhältnisse sehr stark. Ferner haben die Aminosäuren die unerwünschte Eigenschaft, leicht Mischkristalle zu bilden, ja man beobachtet zuweilen Kombinationen salzartigen Charakters zwischen Tyrosin und Lysin und vielleicht auch zwischen anderen basischen und sauren Aminosäuren. Dieses Verhalten der Aminosäuren läßt es leicht erklärlich erscheinen, weshalb die einzelnen Bausteine der Proteine erst allmählich erkannt wurden. Man entdeckte sie meistens in einer bestimmten Proteinart nur dann, wenn sie in besonders großer Menge unter seinen Abbauprodukten auftraten. Für einige Aminosäuren wurden auch bestimmte Derivate oder Salze entdeckt, die zu schwer löslichen, für diese charakteristischen Verbindungen führten. So läßt sich z. B. die Glutaminsäure als salzsaures Salz gut abscheiden[2]), weil dieses in Salzsäure schwer löslich ist. Auch Farbreaktionen waren manchmal leitend. Es sei z. B. an die Bromreaktion des Tryptophans erinnert. Endlich kennen wir Aminosäuren, die an und für sich so schwer löslich sind, daß sie sich relativ leicht von den übrigen Bausteinen der Proteine abtrennen lassen. So kann z. B. das sehr schwer lösliche Tyrosin leicht erkannt werden. Auch das Leuzin löst sich schwer in Wasser. Schließlich lassen sich einzelne Aminosäuren auch ausfällen. So haben *Hopkins* und *Cole*[3]) das Tryptophan durch Fällung mit Merkurisulfat in schwefelsaurer Lösung in reinem Zustand isolieren können.

Mit der Feststellung, daß eine größere Anzahl von verschiedenen Aminosäuren aus Eiweißstoffen verschiedener Art erhalten werden können, war für die Kenntnis der Zusammensetzung der einzelnen Proteine noch nicht viel gewonnen. Es bestand die Möglichkeit, daß die einzelnen Eiweißstoffe sich durch die Art der an ihrem Aufbau beteiligten Aminosäuren unterscheiden. Es konnte aber auch sein, daß sie alle die gleichen Bausteine aufweisen. Es ist klar, daß unter dieser Unsicherheit die ganze Erforschung der Chemie und der Physiologie der Proteine leiden mußte. Für bestimmte Aminosäuren wurden im Laufe der Zeit allgemein brauchbare Methoden zu ihrem Nachweis und auch zur annähernd quantitativen Bestimmung ausgearbeitet. Tyrosin wird als schwer lösliche Aminosäure abgetrennt. Allerdings macht ihre quantitative Bestimmung oft große Schwierigkeiten, weil diese Aminosäure von anderen in Lösung gehalten wird. Die Glutaminsäure läßt sich, wie schon bemerkt, als salzsaures

[1]) *Carl Neuberg:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**. 956 (1908). — *Emil Fischer:* Ebenda. **41**. 1019 (1908).

[2]) *H. Ritthausen:* Journ. f. prakt. Chemie. **99**. 454 (1866). — *H. Hlasiwetz* und *J. Habermann: Liebigs* Annalen. **169**. 150 (1873).

[3]) *F. G. Hopkins* und *S. W. Cole:* Journ. of physiol. **27**. 418 (1901).

Salz abscheiden. Für die Verbindungen Lysin, Arginin und Histidin haben *Kossel* und *Kutscher*[1]) ein Verfahren ausgearbeitet, um sie zunächst gemeinsam auszufällen und dann weiterhin jede einzelne Aminosäure für sich zu isolieren. Es beruht darauf, daß die erwähnten Aminosäuren mit Phosphorwolframsäure fällbar sind. Es fehlte nur noch eine Methode, um die übrigen Aminosäuren, wie Glykokoll, Alanin, Serin usw. auch dann aufzufinden, wenn sie nicht in besonders großen Mengen vorhanden sind. Diese empfindliche Lücke füllte *Emil Fischer*[2]) aus, indem er die sogenannte Estermethode zum Nachweis von Monoaminosäuren ausarbeitete.

Dem Nachweis der einzelnen am Aufbau der Proteine beteiligten Aminosäuren muß zuerst die Hydrolyse des zusammengesetzten Produktes vorausgehen.[3]) Die Spaltung muß eine vollständige sein. Gewöhnlich kocht man die Proteine mehrere Stunden mit rauchender Salzsäure oder mit 25%iger Schwefelsäure. Man kann auch Fermente zur Hydrolyse anwenden. Aus der stark verdünnten Lösung werden dann die drei Verbindungen Lysin, Arginin und Histidin mit einer Lösung von Phosphorwolframsäure gefällt. Aus dem Filtrat der Fällung entfernt man den Überschuß des Fällungsmittels mit Baryt. Vom phosphorwolframsauren Baryt wird abfiltriert, aus dem Filtrat der überschüssige Baryt mit Schwefelsäure quantitativ entfernt und nunmehr das Filtrat vom schwefelsauren Baryum vollständig eingedampft. Um Zersetzungen zu vermeiden, verdampft man bei niederer Temperatur unter gleichzeitiger starker Luftverdünnung innerhalb des Verdampfungsgefäßes. Jetzt führt man die im Verdampfungsrückstand befindlichen Aminosäuren in die salzsauren Ester über. Das Verfahren ist das schon bei der Gewinnung des Glykokolläthylesterchlorhydrates geschilderte. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol übergossen und in diesen trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Hierbei gehen die Aminosäuren unter Entstehung ihrer Ester in Lösung. Die Bildung der Ester bzw. zunächst ihrer Chlorhydrate ist aus der folgenden allgemeinen Formel ersichtlich:

$$\underset{\text{Aminosäure}}{R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH} + \underset{\text{Äthylalkohol}}{HO \cdot C_2H_5} + HCl = \underset{\text{Aminosäureesterchlorhydrat}}{R \cdot CH(NH_2 \cdot HCl) \cdot CO \cdot O \cdot C_2H_5} + H_2O.$$

Glykokollesterchlorhydrat kristallisiert bei genügender Konzentration der Lösung direkt aus. Zur Trennung der übrigen Aminosäuren ist es notwendig, aus den Esterchlorhydraten zunächst die freien Ester darzustellen. Man kann die Ester auf verschiedene Weisen in Freiheit setzen, z. B. mit Natronlauge:

[1]) *A. Kossel* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 31. 165 (1900/01).
[2]) *Emil Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 33. 151 (1901).
[3]) Vgl. hierzu *Emil Fischer:* Untersuchungen usw. l. c. S. 335. — *Emil Abderhalden:* Neuere Ergebnisse der Eiweißchemie. Gustav Fischer. Jena 1909.

$$\begin{array}{l} R.CH.CO.O.C_2H_5 + Na(OH) = R.CH.CO.O.C_2H_5 + NaCl + H_2O \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \quad NH_2.HCl \qquad\qquad\qquad\quad NH_2 \\ \text{Aminosäureester-} \qquad\qquad\quad \text{Aminosäure-} \\ \quad \text{chlorhydrat} \qquad\qquad\qquad\quad \text{ester.} \end{array}$$

Die meisten der Monoamino-monokarbonsäureester lösen sich leicht in Äther. Sie werden mit diesem aufgenommen und dann durch Verdampfen des Äthers in reinem Zustande erhalten. Die Ester stellen Flüssigkeiten mit bestimmtem Siedepunkt dar. Leider liegen diese nicht für alle Aminosäureester weit genug auseinander, um jeden einzelnen für sich durch Destillation isolieren zu können, wohl aber ist es möglich, bei der Destillation unter vermindertem Druck Fraktionen aufzufangen, die nur drei bis vier verschiedene Aminosäuren enthalten.

Aus den Estern der Aminosäuren gewinnt man diese selbst durch Verseifen mit Wasser zurück:

$$\begin{array}{l} R.CH.CO.O.C_2H_5 + H_2O = R.CH.COOH + C_2H_5.OH \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\quad | \\ \quad NH_2 \qquad\qquad\qquad NH_2 \\ \text{Aminosäure-} \qquad\quad \text{Amino-} \qquad\qquad \text{Äthyl-} \\ \text{äthylester} \qquad\quad \text{säure} \qquad\qquad \text{alkohol.} \end{array}$$

Mittelst fraktionierter Kristallisation, der Darstellung von Derivaten und von Salzen wird nun das aus jeder einzelnen Destillationsfraktion gewonnene Aminosäuregemisch in seine Anteile zerlegt, nachdem man vorher das in absolutem Äthylalkohol lösliche Prolin mit diesem Lösungsmittel abgetrennt hat.

Diese kurze Schilderung der Methodik der Isolierung der einzelnen Aminosäuren soll zeigen, welche Umwege notwendig sind, um sie alle zu erkennen. Es ist klar, daß eine derartige Methode nicht quantitativ sein kann. Einmal sind Verluste bei den zahlreichen Operationen unvermeidlich. Dazu kommt, daß bei der Esterbildung sich ein Vorgang vollzieht, der es ganz unmöglich macht, die Aminosäuren quantitativ in ihre Ester überzuführen, es ist dies das sich bildende Wasser. Endlich bewirkt die Art der Infreiheitsetzung der Ester aus ihren Chlorhydraten, daß stets ein Teil der Ester wieder verseift wird, ehe eine Aufnahme in den Äther erfolgt ist. Schließlich verläuft die Destillation der Ester nicht ohne Zersetzung.

Diese Erfahrungen und Überlegungen mußten zu der Frage führen, inwieweit die Anwendung der Estermethode vergleichende Untersuchungen über die Beteiligung der einzelnen Aminosäuren am Aufbau verschiedener Proteine zuläßt. Die Erfahrung ergab, daß zwar den Ausbeuten an den verschiedenen Aminosäuren keine quantitative Bedeutung zukommt, daß man jedoch bei ein und demselben Protein bei gleichartiger Durchführung der Estermethode stets annähernd die gleichen Werte erhält. Bei den meisten Proteinen erreichte die Menge der identifizierten Aminosäuren nur etwa 50—60% [1]) der zu erwartenden

[1]) Man darf bei der Berechnung des Prozentgehaltes der isolierten Aminosäuren ihre Mengen nicht einfach addieren, denn bei der Hydrolyse des Proteins ist Wasser aufgenommen worden. Dieses muß in Abzug gebracht werden.

Bausteine.[1]) Sollte ein großer Teil der am Aufbau der Proteine beteiligten Bausteine noch unerkannt sein? Zur Entscheidung dieser wichtigen Frage wurden reine Aminosäuren einzeln und dann in Mischungen verestert, die Ester in Freiheit gesetzt und destilliert. Die Destillate wurden dann verseift und schließlich jede Aminosäure, die verwendet worden war, möglichst quantitativ zurückgewonnen. Es zeigte sich, daß bis 40% Verluste eingetreten waren. Daraus ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß der bei weitem größte Teil der Bausteine der Proteine bekannt ist.[2])

Es sei gleich hier vorweg genommen, daß weit über hundert verschiedene Eiweißstoffe nach den Verfahren von *Kossel* und *Kutscher* und *Emil Fischer* untersucht worden sind. Es ergab sich die wichtige Tatsache, daß mit ganz wenig Ausnahmen — sie werden hauptsächlich durch die Gruppe der Protamine bedingt — die verschiedenartigsten Proteine die gleichen Aminosäuren enthalten. Sie unterscheiden sich zunächst dadurch, daß die einzelnen Aminosäuren in verschiedenem Mengenverhältnis vorhanden sind. Einzelnen Proteinen fehlt die eine oder die andere Aminosäure.

Wir haben die Eiweißkörper als zusammengesetzte, im kolloiden Zustand vorkommende Verbindungen charakterisiert, an deren Aufbau Aminosäuren beteiligt sind. Wir können diese, genau so, wie die Monosaccharide bei den Kohlehydraten und die Fettsäuren und den Alkohol bei den Fetten, als Bausteine der Proteine bezeichnen. Mit der Erkenntnis, daß bei der vollständigen Spaltung der Proteine unter Wasseraufnahme Aminosäuren sich bilden, können wir uns nicht begnügen. Wir möchten gerne wissen, wie die einzelnen Bausteine im Eiweißmolekül untereinander verknüpft sind. Verfolgt man den Abbau der Eiweißkörper durch Säuren, Alkalien und Fermente genauer, dann läßt sich leicht feststellen, daß die Hydrolyse stufenweise vor sich geht. Es bilden sich Produkte, die sich vom Eiweiß dadurch scharf unterscheiden, daß sie nicht mehr kolloiden Charakter haben. Sie enthalten jedoch noch mehrere Aminosäuren gebunden. Werden solche Substanzen abgetrennt und weiter gespalten, dann gelangt man schließlich auch zu Aminosäuren.

Es ist versucht worden, derartige, noch zusammengesetzte Abbaustufen zu isolieren und zu reinigen. Eine ganze Reihe von Forschern haben Methoden erdacht, um möglichst einheitliche Produkte zu gewinnen. Man hat zunächst das große Gemisch der noch zusammengesetzten Abbaustufen der Proteine in zwei Gruppen eingeteilt, nämlich in Albumosen und Peptone. Jede dieser Gruppen läßt sich in weitere Bestandteile trennen. Als Trennungsmittel sind hauptsächlich gesättigte Neutralsalzlösungen angewandt worden. *Kühne* war der erste, der begann, die Abbaustufen der Proteine systematisch durch Aussalzen zu trennen. Dieses Verfahren ist dann besonders von *Hofmeister*, *Neumeister*, *Siegfried*, *Pick*, *Haslam*, *Zunz* u. A.[3]) weiter ausgearbeitet worden. Unter dem Namen Albumosen

[1]) Vgl. hierzu *Thomas B. Osborne* und *Brease Jones:* Amer. Journ. of Physiol. **26**. 305 (1910). — *Emil Abderhalden* und *Arthur Weil:* Zeitschr. f. physiol Chemie. **74**. 455 (1911); **77**. 59 (1912).

[2]) Vgl. auch *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **120**. 207 (1922).

[3]) Vgl. *W. Kühne:* Verhandl. des naturhistor. med. Vereins zu Heidelberg. N. F. 3. 285 (1885). — *W. Kühne* und *R. H. Chittenden:* Zeitschr. f. Biologie. **20**. 11 (1884). —

wurden alle jene Produkte zusammengefaßt, die sich z. B. mit Ammonsulfat- bzw. Zinksulfatlösung oder auch Kochsalzlösung aussalzen lassen. Fügt man zu einer Lösung von zusammengesetzten Eiweißabbaustufen eine Neutralsalzlösung, dann beobachtet man bei einem bestimmten Grade der Sättigung eine Fällung. Filtriert man diese ab, so zeigt das Filtrat bei weiterem Zusatz der Neutralsalzlösung wieder eine Fällung. So hat man z. B. bei Halbsättigung mit Ammonsulfatlösung eine Fällung beobachtet. Man nannte das gefallene Produkt primäre Albumosen. Ein Teil davon löst sich in Wasser, ein anderer bleibt ungelöst. Die ersteren sind Protalbumosen, die letzteren Heteroalbumosen genannt worden. Fügt man zum Filtrat der sogenannten primären Albumosen weiter Ammonsulfat hinzu, bis schließlich vollständige Sättigung erreicht ist, dann fallen die sogenannten Deuteroalbumosen. Sie lassen sich durch fraktionierte Sättigung mit Ammonsulfat auch wieder in Gruppen aufteilen. Die nicht aussalzbaren Produkte sind Peptone genannt worden. Auch diese wurden fraktioniert.

Die erwähnten Methoden haben zwar in keinem einzigen Falle zu einer erwiesenermaßen einheitlichen Substanz geführt, wohl aber ist es mit ihrer Hilfe geglückt, Produkte abzutrennen, die frei von bestimmten Bausteinen waren. Man kann Fällungen herbeiführen, die kein Tyrosin enthalten, während andere Fraktionen diese Aminosäure aufweisen. Ebenso kann man schwefelhaltige und schwefelfreie Präparate gewinnen. Eigene Beobachtungen haben ergeben, daß man jede mit einem besonderen Namen belegte Albumose und jedes Pepton unter geeigneten Bedingungen in weitere Anteile zerlegen kann. Die erwähnten Namen bezeichnen nicht chemische Verbindungen, sondern vielmehr Gemische von mehr oder weniger einfach zusammengesetzten Eiweißabbaustufen. Die Namen Albumosen und Peptone haben die gleiche Bedeutung, wie der Sammelname Dextrin. Dieser bezeichnet ein großes Gemisch von Abbaustufen von Polysacchariden. Ebenso umfassen die Namen Albumosen und Peptone eine große Reihe von verschiedenen Abbaustufen der Proteine.

Wir haben bei den Dextrinen darauf hingewiesen, daß es gelungen ist, sie in einzelne Fraktionen zu trennen, die ein verschiedenes Verhalten zeigen. Da jedoch vorläufig mit den gewählten Bezeichnungen sich keine bestimmten Vorstellungen über die Natur der einzelnen Produkte verbinden lassen, haben wir auf eine Aufzählung der einzelnen Namen verzichtet. Aus dem gleichen Grunde wollen wir auch hier auf weitere Einzelheiten in der Erforschung der Albumosen und Peptone nicht eingehen. Ihre Kenntnis hat zurzeit nur für den Forscher selbst große Bedeutung. Erwähnen wollen wir nur noch, daß es vorteilhafter wäre, den Namen Albumosen ganz fallen zu lassen und nur von Peptonen zu sprechen. Es hat sich nämlich herausgestellt[1]), daß synthetisch aus

W. Kühne: Zeitschr. f. Biologie. **29**. 1 (1892). — *R. Neumeister:* Ebenda. **26**. 324 (1890). — *E. P. Pick:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 246 (1897); **28**. 219 (1899); *Hofmeisters* Beiträge. **2**. 681 (1902). — *E. Zunz:* Ebenda. **27**. 219 (1899); Extrait du Bull. de l'Acad. royale de Belgique. Classe des Sciences. Nr. 8. 1911. — *M. Siegfried:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 259 (1903). — *H. C. Haslam:* Journal of Physiol. **32**. 267 (1905); **36**. 164 (1908). — Vgl. weitere Literatur bei *O. Cohnheim:* Chemie der Eiweißkörper. l. c. S. 307.

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **40**. 3544 (1907). — *Emil Fischer* und *O. Gerngroß:* Ebenda. **42**. 3544 (1909).

einzelnen Aminosäuren aufgebaute Verbindungen sich gegenüber Neutralsalzlösungen ganz verschieden verhalten, je nach der Art der an ihrem Aufbau beteiligten Aminosäuren. Hochmolekulare Produkte können nicht aussalzbar sein, während z. B. Tyrosin oder Zystin enthaltende Verbindungen sich schon mit Ammonsulfat bzw. Kochsalz aussalzen lassen, wenn drei bis vier Aminosäuren vereinigt sind. Es kann somit die Aussalzbarkeit keinen Aufschluß über die Molekulargröße geben. Es gibt ohne Zweifel „Peptone", die ein höheres Molekulargewicht besitzen, als bestimmte „Albumosen". Unwillkürlich wird man geneigt sein, den Namen „Albumosen" mit den dem Eiweiß noch am nächsten stehenden Produkten in Zusammenhang zu bringen. In Wirklichkeit gibt es Peptone, die den Proteinen näher stehen als manche Albumosen. Spricht man nur von Peptonen, dann genügt die Einteilung in aussalzbare und nicht aussalzbare Produkte, wobei man sich sofort der Tatsache zu erinnern hat, daß die Abscheidbarkeit durch Ammonsulfat usw. nichts über die Molekulargröße der betreffenden Substanz aussagt.

Einen Schritt weiter in der Aufklärung der Zusammensetzung der Peptone bedeuten die Arbeiten von *Siegfried*.[1]) Es ist ihm gelungen, aus Peptongemischen mit Phosphorwolframsäure Produkte abzutrennen, die neben einzelnen Monoaminosäuren hauptsächlich aus Lysin, Arginin und Histidin bestehen. *Siegfried* hat diese Produkte als Kyrine bezeichnet. Es liegen ohne Zweifel Produkte von einfacherer Zusammensetzung vor. Es ist wohl möglich, daß das eine oder andere Kyrin ein einheitliches Produkt darstellt. Es ist jedoch bis jetzt für keine dieser Verbindungen der Beweis der Einheitlichkeit geführt und noch weniger ist ihre Struktur ermittelt worden.[2])

Bevor wir auf weitere Bestrebungen, die Peptone in wohl charakterisierte, einheitliche chemische Verbindungen aufzuteilen, eingehen, wollen wir die Frage aufwerfen, in welcher Art und Weise wohl die einzelnen Aminosäuren untereinander vereinigt sind. *Emil Fischer* hat diese Fragestellung zum ersten Male experimentell in Angriff genommen.[3]) Sein Plan war folgender. War es bislang trotz aller Anstrengungen nicht geglückt, das Gemisch von allen möglichen, aus dem Eiweiß durch Abbau entstandenen, zusammengesetzten Abbaustufen in wohl charakterisierte, chemisch einheitliche Substanzen zu zerlegen, so mußte man versuchen, zunächst durch Synthese Verbindungen aus mehreren jener Aminosäuren aufzubauen, die im Eiweißmolekül enthalten sind. Das Studium der Eigenschaften derartiger Produkte ergab möglicherweise Mittel und Wege, um aus Peptonen entsprechende Verbindungen abzuscheiden und mit den synthetisch dargestellten zu identifizieren. Dieser Weg zur Erforschung der Struktur von in der Natur vorkommenden Verbindungen war ein eigenartiger, denn bisher hatte die Aufklärung einer von der Organismenwelt erzeugten Verbindung die folgenden Stufen durchlaufen. Zuerst wurde durch Abbauversuche und durch Überführung der unbekannten Verbindung in bekannte

[1]) *M. Siegfried:* Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. in Leipzig. Math.-physik. Klasse. 63 (1913). — Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 44 (1904); **97**. 338 (1916).

[2]) Vgl. auch *P. A. Levene* und *J. van der Scheer:* Journ. of biol. chem. **22**. 425 (1915).

[3]) *Emil Fischer:* Untersuchungen, l. c. S. 335.

233

die Struktur auf analytischem Wege erschlossen. Es wurde die Funktion jeder einzelnen Atomgruppe im Molekül festgestellt. Dann legte die Synthese den Schlußstein in der ganzen Aufklärung der Konstitution einer Verbindung. Hier ging nun die Synthese voraus. Sie konnte zu Verbindungen führen, die gar nicht im Eiweißmolekül enthalten sind. In diesem Falle hätte man andere Bindungsmöglichkeiten studieren müssen. *Emil Fischer* ging von der Bindungsart aus, die die wahrscheinlichste war.[1]) Er verkettete zwei und mehr Aminosäuren in der Weise, daß das Karboxyl der einen Aminosäure sich mit der Aminogruppe einer weiteren verband. Eine derartige Bindungsweise können wir als säureamidartige Verkuppelung bezeichnen. Wir sind dieser Art der Verknüpfung von zwei Molekülen bereits dreimal begegnet. Einmal besprachen wir Säureamide bei den Dikarbonsäuren: Asparagin- und Glutaminsäure. Es sind dies das Asparagin und das Glutamin. In beiden Verbindungen ist das eine Karboxyl mit einer NH_2-Gruppe besetzt:

Säureamid

$$\begin{array}{l} \overbrace{CO \cdot NH_2} \\ | \\ CH_2 \\ | \\ \vdots \end{array}$$

Ferner haben wir die Bildung von Hippursäure aus Aminoessigsäure und Benzoylchlorid besprochen:

säureamidartige Verkettung

$$\underset{\text{Glykokoll}}{HOOC \cdot CH_2 \cdot NH\,H} + \underset{\text{Benzoylchlorid}}{Cl \cdot OC \cdot C_6H_5} = \underset{\text{Hippursäure.}}{HOOC \cdot CH_2 \cdot \overbrace{NH \cdot OC} \cdot C_6H_5} + HCl$$

Wir erhalten Hippursäure auch dann, wenn Säugetiere Benzoësäure und Glykokoll zur Verfügung haben:

$$\underset{\text{Glykokoll}}{HOOC \cdot CH_2 \cdot NH\,H} + \underset{\text{Benzoësäure}}{HO\,OC \cdot C_6H_5} = \underset{\text{Hippursäure.}}{HOOC \cdot CH_2 \cdot \overbrace{NH \cdot OC} \cdot C_6H_5} + H_2O$$

Endlich haben wir in den Gallensäuren (vgl. S. 230) zusammengesetzte Produkte kennen gelernt, in denen Glykokoll bzw. Taurin mit einer weiteren Verbindung säureamidartig verknüpft ist.

Genau ebenso lassen sich nun zwei und mehr Aminosäuren vereinigen. Als Beispiel wollen wir von der Synthese einer Verbindung ausgehen, an deren Aufbau zwei Moleküle Glykokoll = Glyzin beteiligt sind. Wir erhalten unter Abspaltung von einem Molekül Wasser aus zwei Molekülen Glyzin die Verbindung Glyzyl-glyzin[2]):

[1]) Vgl. auch *Franz Hofmeister:* Über Bau und Gruppierung der Eiweißkörper. Ergebnisse der Physiologie. 1. 1. Abt. 759 (1902). — Vgl. ferner auch die zahlreichen Arbeiten von *Th. Curtius* und seinen Schülern im Journ. f. prakt. Chem. Von 8818 an.

[2]) Möglich sind auch die folgenden drei Formen:

$$\begin{array}{l} NH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COO. \\ \quad |\_\_\_\_\_| \\ NH_2 \cdot CH_2 \cdot C(OH){:}N \cdot CH_2 \cdot COOH \\ NH_3 \cdot CH_2 \cdot C(OH){:}N \cdot CH_2 \cdot COO. \\ \quad |\_\_\_\_\_| \end{array}$$

$$\underset{\text{Glykokoll}}{HOOC.CH_2.NH\,H} + \underset{\text{Glykokoll}}{HO\,OC.CH_2.NH_2} - H_2O =$$

$$\underset{\text{Glyzyl-glyzin.}}{HOOC.CH_2.\mathbf{NH}.\mathbf{CO}.CH_2.NH_2.}$$ [1])

Das Glyzyl-glyzin läßt sich wieder unter Aufnahme von einem Molekül Wasser in zwei Moleküle Glykokoll spalten:

$$\underset{\text{Glyzyl-glyzin}}{HOOC.CH_2.\overset{H\,HO}{NH}.OC.CH_2.NH_2} = \underset{\text{Glykokoll}}{HOOC.CH_2.NH_2} + \underset{\text{Glykokoll.}}{HOOC.CH_2.NH_2}$$

In ganz entsprechender Weise können wir aus zwei verschiedenen Aminosäuren derartige Verbindungen aufbauen. Als Beispiel seien Glyzyl-alanin und Alanyl-glyzin und ferner Alanyl-leuzin und Leuzyl-alanin angeführt:

$$\underset{\text{Glykokoll}}{NH_2.CH_2.CO\,OH} + \underset{\text{Alanin}}{H\,NH.\underset{\substack{|\\ COOH}}{CH}.CH_3} - H_2O = \underset{\text{Glyzyl-alanin.}}{NH_2.CH_2.CO.NH.\underset{\substack{|\\ COOH}}{CH}.CH_3}$$

$$\underset{\text{Alanin}}{CH_3.\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH}.CO\,OH} + \underset{\text{Glykokoll}}{H\,NH.CH_2.COOH} - H_2O =$$

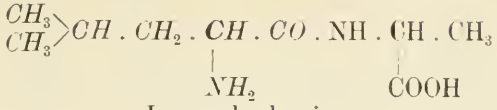
$$\underset{\text{Alanyl-glyzin.}}{CH_3.\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH}.CO.NH.CH_2.COOH}$$

$$\underset{\text{Alanin}}{CH_3.\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH}.CO\,OH} + \underset{\text{Leuzin.}}{H\,NH.\underset{\substack{|\\ COOH}}{CH}.CH_2.\overset{\substack{CH_3\\ CH_3}}{CH}} - H_2O$$

$$\underset{\text{Alanyl-leuzin.}}{CH_3.\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH}.CO.NH.\underset{\substack{|\\ COOH}}{CH}.CH_2.\overset{\substack{CH_3\\ CH_3}}{CH}}$$

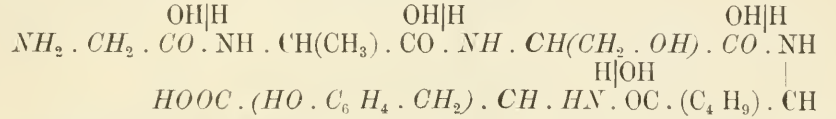
$$\underset{\text{Leuzin}}{\begin{matrix}CH_3\\ CH_3\end{matrix}\!\!>CH.CH_2.\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH}.CO\,OH} + \underset{\text{Alanin.}}{H\,NH.\underset{\substack{|\\ COOH}}{CH}.CH_3} - H_2O =$$

[1]) Die einzelnen Anteile, aus denen diese Verbindungen bestehen, sind durch verschiedenen Druck gekennzeichnet.

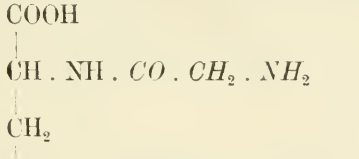


Leuzyl-alanin.

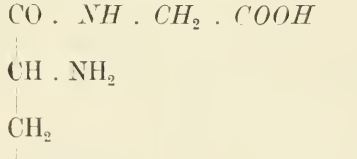
Es lassen sich auch mehr als zwei Aminosäuren in der gleichen Weise vereinigen. *Emil Fischer* hat eine Verbindung dieser Art aufgebaut, die achtzehn einzelne Aminosäuren in säureamidartiger Verkuppelung enthält, und *Abderhalden* und *Fodor*[1]) sind zu einer Kette von neunzehn Gliedern gelangt. Als Beispiel einer solchen Verbindung sei das aus den fünf Aminosäuren Glyzin, Alanin, Serin, Leuzin und Tyrosin aufgebaute Glyzyl-alanyl-seryl-leuzyl-tyrosin angeführt. Die folgende Formel soll zeigen, wie unter Abspaltung von vier Molekülen Wasser die neue Verbindung entsteht. Umgekehrt zerfällt sie wieder in ihre fünf Bausteine, sobald die gleiche Menge Wasser aufgenommen wird:



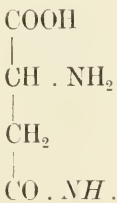
Gehen wir von Monoamino-dikarbonsäuren aus, dann ergeben sich verschiedene Möglichkeiten. Asparaginsäure und Glutaminsäure können die folgenden Verbindungen liefern. Als Beispiel sei die Verbindung von Asparaginsäure mit Glykokoll gewählt:



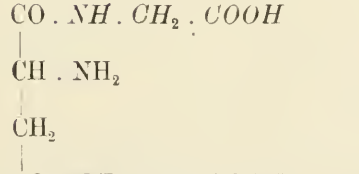
Glyzyl-asparaginsäure



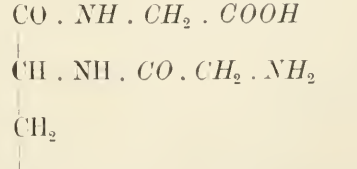
Asparagyl-monoglyzin I.



Asparagyl-monoglyzin II.



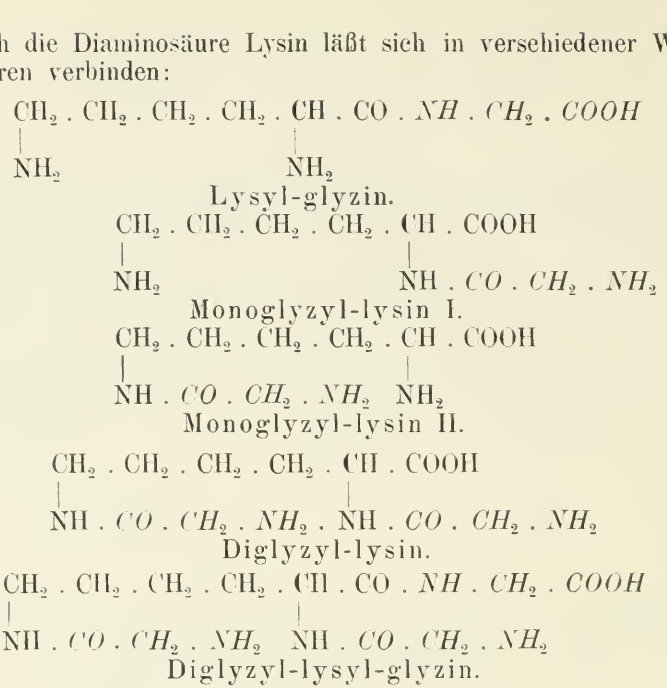
Asparagyl-diglyzin



Glyzyl-asparagyl-diglyzin.

[1]) *E. Abderhalden* und *A. Fodor:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **49**. 561 (1916).

Auch die Diaminosäure Lysin läßt sich in verschiedener Weise mit Aminosäuren verbinden:



Hierzu sei erwähnt, daß Beobachtungen vorliegen, wonach im Eiweiß Lysin eine NH_2-Gruppe, und zwar die in ε-Stellung befindliche frei hat.[1]) Von den angeführten Möglichkeiten kämen somit nur die beiden ersten für das Eiweiß in Frage.

Emil Fischer hat derartige Verbindungen Polypeptide genannt.[2]) Sind zwei Aminosäuren säureamidartig vereinigt, dann spricht man von einem Dipeptid, von einem Tripeptid, wenn sich drei Bausteine finden usw. Die oben (S. 355) mitgeteilte Verbindung wäre somit als ein Pentapeptid zu bezeichnen. Die Aminosäuren selbst sind in Analogie mit den Bezeichnungen Monosaccharid, Di-, Tri-, Tetra- und Polysaccharide als Monopeptide oder einfach als Peptide zu benennen. Gegenüber der Nomenklatur der Kohlehydrate besteht nur insofern ein scharfer Unterschied, als der Name Polypeptid für Verbindungen mit bekannter Struktur festgelegt ist, während wir mit der Bezeichnung Polysaccharid keine bestimmte Struktur verbinden, sondern mit diesem Namen nur zum Ausdruck bringen wollen, daß mehrere Monosaccharide miteinander vereinigt sind. Über die Art ihrer Verkuppelung sagt der Name Polysaccharid gar nichts aus.[3])

Die Struktur der Polypeptide ergibt sich ohne weiteres aus ihrer Synthese. Es seien die einzelnen Arten der Synthese der Polypeptide kurz geschildert. Das Studium der Synthese der einzelnen

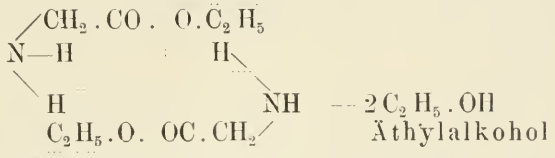
[1]) *D. van Slyke* und *F. J. Birchard:* J. of biol. Chem. **16**. 539 (1914).

[2]) Vgl. *Emil Fischer:* Untersuchungen, l. c. S. 310. — *Emil Abderhalden:* Neuere Ergebnisse der Eiweißchemie, l. c. S. 310. — Vgl. auch die Arbeiten von *Theodor Curtius* und seinen Schülern: z. B. Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3226 (1902); **37**. 1284 (1904).

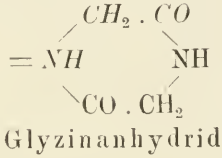
[3]) Es muß dies hervorgehoben werden, weil leider vielfach alle möglichen undefinierbaren Produkte ganz einfach Polypeptide genannt werden.

Verbindungen gibt uns zusammen mit der Verfolgung der Abbauversuche am besten einen klaren Einblick in ihren Bau.

Zunächst wurde beobachtet, daß Aminosäureester leicht unter Abspaltung von Alkohol in Anhydride, genannt 2, 5-Diketopiperazine übergehen. Es sei dies am Beispiel des Glykokollesters dargestellt:



2 Moleküle Glykokoll-äthylester

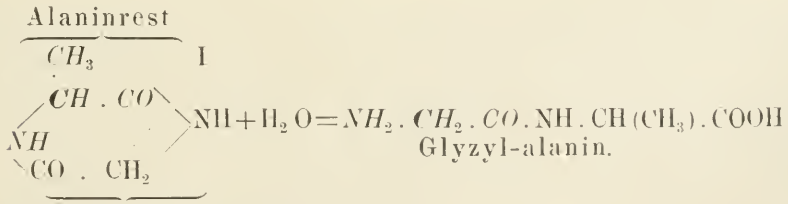


Glyzinanhydrid.

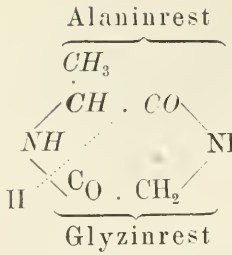
Läßt man auf das entstandene Glyzinanhydrid Alkali einwirken, dann bildet sich, wenn die Hydrolyse vorsichtig ausgeführt wird, das Dipeptid Glyzyl-glyzin. Der Ring wird an einer Stelle zwischen einer NH—CO-Bindung unter Wassereintritt aufgeschlossen:

In beiden Fällen entsteht die gleiche Verbindung, nämlich Glyzyl-glyzin: $NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH$. Wird die Hydrolyse vollständig durchgeführt, dann bilden sich zwei Moleküle Glykokoll.

Wir können auch gemischte Anhydride darstellen, z. B. Glyzyl-alaninanhydrid oder Leuzyl-tyrosinanhydrid usw. Bei der Aufspaltung derartiger Diketopiperazine können zwei strukturisomere Dipeptide entstehen, wie das folgende Beispiel zeigt:



Glyzyl-alaninanhydrid
bzw. Alanyl-glyzinanhydrid.



Erfolgt die Aufspaltung des Alanyl-glyzinanhydrides bei I. dann erhalten wir Glyzyl-alanin. Tritt dagegen bei II ein Molekül Wasser ein, dann gelangen wir zu Alanyl-glyzin. Umgekehrt liefern auch beide Dipeptide das gleiche Anhydrid. Diese kurze Darlegung zeigt schon, daß diese Art der Synthese von Polypeptiden nicht weit führen kann. Einmal können wir nur Dipeptide gewinnen, und dann erhalten wir außerdem Gemische von zwei strukturisomeren Verbindungen, sobald wir von Diketopiperazinen ausgehen, die aus der Vereinigung von zwei verschiedenen Aminosäuren entstanden sind.

Die folgende Art der Synthese von Polypeptiden ermöglicht eine mannigfaltigere Art des Aufbaues. Sie ergibt zugleich ein sehr klares Bild der Struktur derartiger Verbindungen. *Emil Fischer* ging von Halogenazylchloriden aus. Als Beispiel wollen wir die Synthese von Glyzylglyzin wählen. Als die eine Komponente zum Aufbau des genannten Dipeptids nehmen wir Glykokoll. Diese kuppeln wir in alkalischer Lösung mit Chlorazetylchlorid. Dieses Säurechlorid können wir leicht von der Essigsäure ableiten, wie die folgenden Formeln zeigen:

$CH_3 . COOH$	$CH_2 . COOH$	$CH_2 . CO . Cl$
	Cl	Cl
Essigsäure	Monochloressigsäure	Chlorazetylchlorid.

Die Bildung des Glyzyl-glyzins erfolgt in den folgenden Phasen:

$Cl . CH_2 . CO Cl + H NH . CH_2 . COOH = Cl . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH + HCl$
Chlorazetylchlorid Glykokoll Chlorazetyl-glyzin.

$Cl . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH + NH_3 = NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH + HCl.$[1])
Chlorazetyl-glyzin Glyzyl-glyzin.

Zunächst bildet sich Chlorazetyl-glyzin. Läßt man auf dieses Ammoniak einwirken, dann erhalten wir das gesuchte Dipeptid Glyzyl-glyzin. Dieses können wir nun z. B. mit dem dem Alanin entsprechenden α-Brompropionylbromid kuppeln. Wir erhalten α-Brompropionyl-glyzyl-glyzin. Durch Einwirkung von Ammoniak, d. h. durch Aminierung entsteht daraus das Tripeptid Alanyl-glyzyl-glyzin:

$Br . CH(CH_3) . CO Br + H NH . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH =$
α-Brompropionylbromid Glyzyl-glyzin

[1]) Bzw. $NH_4 . Cl$ bei Anwendung eines Überschusses von Ammoniak.

$$Br.\,CH(CH_3).\,CO.\,NH.\,CH_2.\,CO.\,NH.\,CH_2.\,COOH + HBr$$

α-Brompropionyl-glyzyl-glyzin.

$$+ NH_3$$

$$= NH_2.\,CH(CH_3).\,CO.\,NH.\,CH_2.\,CO\;\;NH.\,CH_2.\,COOH + HBr$$

Alanyl-glyzyl-glyzin.

Wollen wir das Tetrapeptid Leuzyl-alanyl-glyzyl-glyzin darstellen, so verbinden wir das Tripeptid Alanyl-glyzyl-glyzin mit α-Bromisokapronylbromid und aminieren dann das entstandene α-Bromisokapronyl-alanyl-glyzyl-glyzin.

$$Br.CH(C_4H_9).CO\,Br + H\,NH.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CO.NH.CH_2.COOH$$

α-Bromisokapronylbromid Alanyl-glyzyl-glyzin

$$= Br.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CO.NH.CH_2.COOH$$

α-Bromisokapronyl-alanyl-glyzyl-glyzin

$$+ NH_3 - HBr$$

$$= NH_2.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CO.NH.CH_2.COOH$$

Leuzyl-alanyl-glyzyl-glyzin.

Auf diese Weise können wir zu beliebig langen Ketten von Aminosäureresten gelangen. Diese Methode der Darstellung von Polypeptiden gestattet immer nur die Verlängerung der vorhandenen Kette von Aminosäureresten von der freien Aminogruppe aus. Dort greift das einwirkende Säurechlorid mit seiner Karboxylgruppe ein. In vielen Fällen möchte man gerne ein vorhandenes Polypeptid am Karboxylende verlängern. *Emil Fischer* ist es geglückt, auch diese Möglichkeit zu verwirklichen. Es gelang ihm, Aminosäuren und Polypeptide direkt in die entsprechenden Säurechloride zu verwandeln. So kann man aus Glykokoll Glyzylchlorid bereiten und damit direkt ein Polypeptid darstellen. So erhält man aus Glyzylchlorid und Alanin unmittelbar Glyzyl-alanin ohne den Umweg über die Halogenazylverbindung:

$$NH_2.CH_2.CO.Cl + H\,NH.CH_2.COOH = NH_2.CH_2.CO.NH.CH_2.COOH$$

Glyzylchlorid Glyzin Glyzyl-glyzin.

Nun kann man auch ein Polypeptid chlorieren und direkt mit einem zweiten Polypeptid kuppeln. Als Beispiel wollen wir annehmen, daß das Tetrapeptid Alanyl-glyzyl-leuzyl-valin chloriert worden sei und mit dem Hexapeptid Glyzyl-alanyl-glyzyl-leuzyl-glyzyl-tyrosin gekuppelt werde. Es entsteht das Dekapeptid Alanyl-glyzyl-leuzyl-valyl-glyzyl-alanyl-glyzyl-leuzyl-glyzyl-tyrosin:

$$NH_2.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CO.NH.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(C_3H_7).$$

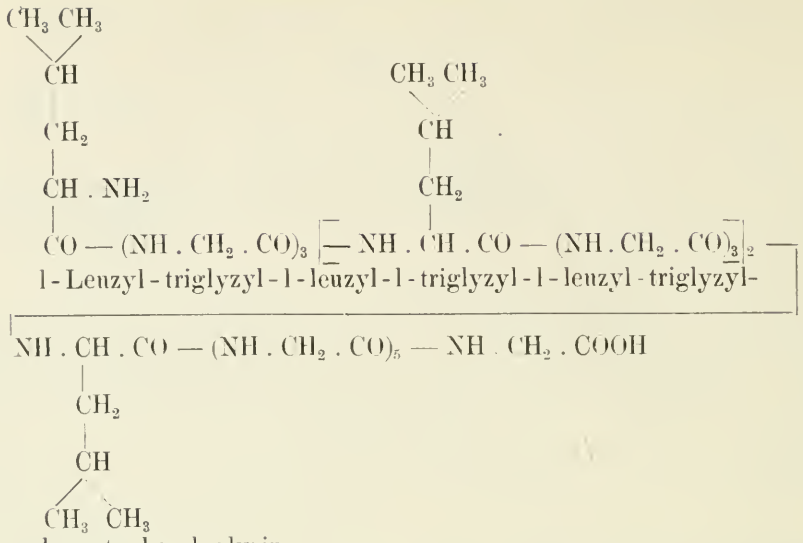
$$CO.Cl + H\,NH.CH_2.CO.NH.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CO.NH.CH.$$

$$(C_4H_9).CO.NH.CH_2.CO.NH.CH(CH_2.C_6H_4.OH).COOH.$$

Dekapeptid.

Als Beispiel für die Struktur hochmolekularer Polypeptide sei diejenige des synthetisch aus 19 Aminosäuren dargestellten Polypeptids l-Leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-pentaglyzyl-glyzin angeführt[1]):

[1]) *Emil Abderhalden* und *A. Fodor:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **49**. 561 (1916).



l-leuzyl-pentaglyzyl-glyzin.

Es sind bereits weit über hundert von Verbindungen dieser Art dargestellt worden. Schon manche Tripeptide zeigen eine Reaktion, der wir bei den Aminosäuren nicht begegnet sind, die jedoch von den Peptonen und auch den Proteinen gegeben wird. Es ist dies die Biuretreaktion. Gibt man zur Lösung eines solchen Polypeptids Natronlauge und dann vorsichtig stark verdünnte Kupfersulfatlösung, dann erhält man eine rosarote bis violettblaue Färbung. Sie ist verschieden je nach der Art des Polypeptids. Ferner geben die Polypeptide die Farbreaktionen der an ihrem Aufbau beteiligten Aminosäuren. Tyrosinhaltige Polypeptide geben die Xanthoproteinreaktion und eine Rotfärbung mit Millons Reagens. Findet sich nur Phenylalanin, dann ist die letztere Reaktion negativ, während die erste positiv ausfällt. Tryptophan verrät sich als Baustein eines Polypeptids durch den positiven Ausfall der Glyoxylsäureprobe, dagegen fällt die Bromwasserprobe negativ aus.[1]) Erst, wenn das Tryptophan in Freiheit gesetzt wird, läßt es sich mit Bromwasser erkennen. Enthält ein Polypeptid Zystin, dann gibt dieses beim Kochen mit Alkali unter Zusatz von Bleiazetat Ausfällung von Bleisulfid (Schwefelbleiprobe). Die Polypeptide ergeben alle mit Triketohydrindenhydrat (Ninhydrin) Blaufärbung. Einige davon lassen sich, wie schon erwähnt, aussalzen. Tyrosin und Zystin begünstigen als Bausteine in Polypeptiden die Aussalzbarkeit, doch scheint es auch auf die Anordnung der einzelnen Aminosäuren im Molekül anzukommen. Die hochmolekularen Polypeptide zeigen beim Kochen Erscheinungen, die an Koagulation erinnern. Während die einfacheren Polypeptide mehr oder weniger leicht zur Kristallisation zu bringen sind, sind die hochmolekularen Verbindungen dieser Art bis jetzt nur im amorphen Zustande bekannt. Interessant ist auch die Eigenschaft der wässerigen Lösung der hochmolekularen Polypeptide, zu schäumen. Nach ihren allgemeinen Eigenschaften stehen die Polypeptide den Peptonen oder, besser ausgedrückt, deren Bestandteilen sehr nahe.

[1]) *E. Abderhalden* und *Martin Kempe:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **40**, 2737 (1907).

Vorlesung XIX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

3.

Die Struktur der Eiweißstoffe. Polypeptide als Bestandteile der Peptone.

Mit den Polypeptiden haben wir Verbindungen kennen gelernt, die mehrere Aminosäuren säureamidartig verknüpft enthalten. Sie entstehen unter Wasseraustritt aus Aminosäuren und zerfallen wieder in diese unter Wasseraufnahme. Wählt man zum Aufbau derartiger Verbindungen optisch-aktive Aminosäuren, dann erhält man auch optisch-aktive Polypeptide. Am wichtigsten sind zur Aufklärung der Beziehungen der Polypeptide zu Eiweißabbaustufen und zum Eiweiß selbst jene Aminosäureketten, an deren Aufbau die Bausteine der Proteine teilnehmen. Verwendet man Aminosäurechloride, dann kann man die bei der Hydrolyse von Proteinen gewonnenen Aminosäuren direkt untereinander verbinden. Sind die Aminosäuren synthetisch bereitet worden, dann müssen diese, da die Synthese im allgemeinen zu inaktiven Verbindungen führt, in ihre optisch-aktiven Komponenten zerlegt werden. Nur diejenige Form, die der in der Natur vorkommenden entspricht, kann direkt zur Synthese Verwendung finden, wenn es sich darum handelt, Polypeptide zu bereiten, die die in der Natur vorkommenden Bausteine enthalten. In manchen Fällen ist jedoch auch die andere Komponente durch Überführung in die entsprechende α-Bromfettsäure zur Synthese von Polypeptiden verwertbar. Es ist dies dann der Fall, wenn jene Umwandlung mit einem Wechsel der Konfiguration verknüpft ist. Durch Chlorierung der Bromfettsäure entsteht das zur Kuppelung mit einer beliebigen Aminosäure oder auch einem Polypeptid geeignete Halogenazylchlorid. Nach erfolgter Aminierung des entstandenen Produktes ist das gewünschte optisch-aktive Polypeptid fertiggestellt. Die folgenden Formeln mögen an Hand eines Beispiels — Bildung von d-Alanyl-d-alanin — die beiden Arten von Synthesen optisch-aktiver Polypeptide erläutern:

1. Verwendung von d-Alanylchlorid und d-Alanin:

$$\underset{\text{d-Alanylchlorid}}{NH_2 . CH . (CH_3) . CO\ Cl} + H\ \underset{\text{d-Alanin}}{NH . CH(CH_3) . COOH} =$$

$$NH_2 . CH . (CH_3) . CO . NH . CH(CH_3) COOH$$

d-Alanyl-d-alanin.

2. Ausgangsmaterial: dl-α-Brompropionsäure:

$$CH_3 . \underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}} . COOH + NH_3 = CH_3 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . COOH + HBr$$

dl-α-Brompropionsäure — dl-Alanin.

Spaltung des Razemkörpers in

l-Alanin + (NO Br)

↓

d-α-Brompropionsäure. (Chlorierung)

↓

d-α-Brompropionylchlorid $CH_3 . \underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}} . CO\,Cl$ + $H . NH . CH(CH_3) . COOH$ (d-Alanin)

$$CH_3 . \underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}} . CO . NH . CH(CH_3) . COOH$$

d-α-Brompropionyl-d-alanin

+ NH_3

↓

$$CH_3 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . CO . NH . CH(CH_3) . COOH$$

d-Alanyl-d-alanin.

Wir haben bereits festgestellt, daß die Eigenschaften der Polypeptide in manchen Punkten große Ähnlichkeit mit denen der Peptone zeigen. Es gilt dies vor allem für die höher molekularen Produkte. Selbstverständlich genügt dieser Umstand nicht, um den Schluß zu rechtfertigen, daß in den Proteinen und ihren Abbaustufen die Aminosäuren so untereinander verkettet sind, wie in den synthetisch gewonnenen Polypeptiden.

Die nächste Aufgabe war nun, zu versuchen, aus einem Gemisch von zusammengesetzten Abbaustufen Produkte abzutrennen, die in allen Eigenschaften und in ihrer Struktur vollständig mit bestimmten synthetisch gewonnenen Polypeptiden übereinstimmten. Leider zeigen die Polypeptide keine so charakteristischen Eigenschaften, daß es möglich wäre, das Vorhandensein einer bestimmten Verbindung dieser Art sofort zu erkennen. Manche ihrer Eigenschaften sind von bestimmten Bausteinen abhängig. Die gleichen Eigenschaften, wie z. B. bestimmte Farbreaktionen, kehren immer wieder, so oft ein Polypeptid den diese Reaktion verursachenden Baustein enthält. Bedingt ein Baustein bestimmte Fällungsreaktionen, dann finden wir diese häufig bei allen Ver-

bindungen, die ihn enthalten. Hat sich somit die Hoffnung, auf einem einfachen Wege aus Peptongemischen Polypeptide abzutrennen, auch nicht erfüllt, so ist es doch in einer ganzen Reihe von Fällen gelungen, aus Peptonen Produkte zu gewinnen und zu reinigen, die sich als chemisch einheitlich erwiesen. Sie konnten ferner mit den entsprechenden, die gleichen Aminosäuren und in gleicher Menge besitzenden, synthetisch bereiteten Polypeptiden identifiziert werden.

Mit dieser Feststellung ist bewiesen worden, daß unter den Peptonen sich Verbindungen finden, die zu den Polypeptiden gehören und ferner, daß im Eiweißmolekül Aminosäuren säureamidartig verkettet sind. Es ist wohl möglich, daß die Peptone überhaupt nur ein Gemisch der verschiedenartigsten Polypeptide darstellen, in denen stets die eine Aminosäure mit ihrer Aminogruppe in das Karboxyl der anderen eingreift. Es ist aber auch sehr gut denkbar, daß noch andere Bindungsarten von Aminosäuren vorhanden sind. Vor allem dürften die Oxy-aminosäuren Abwechslung in das sonst gleichförmige Bild der Struktur der Proteine und ihrer zusammengesetzten Abbaustufen bringen. Auch die Diamino- und Dikarbonsäuren lassen verschiedenartige Bindungen zu. Vor allem kann bald eine Karboxyl- bzw. eine Aminogruppe frei bleiben, oder es sind alle verfügbaren Bindungsmöglichkeiten ausgenützt.

Das erste Polypeptid, das bei der Hydrolyse von Eiweiß erhalten worden ist, war ein aus Glykokoll und Alanin bestehendes Dipeptid, das sich als Glyzyl-d-alanin erwies:

$$NH_2 . CH_2 . CO . \mathit{NH} . \mathit{CH(CH_3)} . \mathit{COOH}.$$

Es wurde erhalten[1, 2]), als Seidenfibroin mit 70%iger Schwefelsäure drei Tage bei Zimmertemperatur hydrolysiert wurde. Der Abbau geht hierbei nicht vollständig bis zu Aminosäuren. Die Isolierung des Dipeptids erfolgte nicht auf direktem Wege. Es wurden vielmehr die Abbaustufen zunächst in der schon geschilderten Weise in die Esterchlorhydrate übergeführt. Die aus diesen gewonnenen freien Ester zeigten nach einiger Zeit kristallinische Abscheidungen. Es hatten sich Anhydride gebildet. Diese können auf zwei Arten entstehen, einmal aus Estern der Aminosäuren und dann aus solchen von Dipeptiden. Die erstere Möglichkeit mußte durch Entfernung der Aminosäureester durch Ausäthern ausgeschlossen werden. Das beobachtete Anhydrid konnte nunmehr nur noch aus einem Dipeptidester sich gebildet haben. Zu seiner Identifizierung dienten zunächst seine Eigenschaften, vor allem sein Drehungsvermögen. Ferner konnte es zum Dipeptid aufgespalten und schließlich auch in seine Bausteine zerlegt werden. Es zeigte sich, daß Glykokoll und d-Alanin an seinem Aufbau beteiligt waren. Das beobachtete Anhydrid war somit Glyzyl-d-alaninanhydrid bzw. d-Alanyl-glyzinanhydrid.[3]) Aus welchem Dipeptid es enstanden war, ob aus Glyzyl-d alanin oder aus d-Alanyl-glyzin, konnte nicht entschieden werden, weil beide Dipeptide das gleiche Anhydrid liefern. Schon diese Feststellung be-

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **39**. 752 (1906).

[2]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ebenda. **39**. 2315 (1906). — *Emil Abderhalden* und *Akikazu Sawa:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**. 13 (1910).

[3]) Vgl. auch *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **120**. 207 (1922).

weist, daß die Abtrennung von Polypeptiden auf dem erwähnten Wege nur beweist, daß Dipeptide mit bestimmten Bausteinen in einem Gemisch von Eiweißabbaustufen anzutreffen sind, jedoch läßt sich nicht bestimmen, welches Dipeptid das Anhydrid geliefert hat. Ferner ist diese Methodik nur zur Isolierung von Dipeptiden geeignet.

In ganz entsprechender Weise wurde unter den Abbaustufen der Seide Glyzyl-l-tyrosinanhydrid[1]) gewonnen. Ferner glückte es, aus Elastin Glyzyl-l-leuzinanhydrid[1]), Glyzyl-d-alaninanhydrid[2]) und Glyzyl-d-valinanhydrid[2]) und aus Gelatine Glyzyl-l-prolinanhydrid[3]) zu isolieren. Die Gelatine war mit Trypsin verdaut worden. Glyzyl-l-phenylalanin[4]) ist ferner aus dem Darminhalt gewonnen und außer als freies Dipeptid auch als Anhydrid identifiziert worden. Endlich ist aus Kaseinogen Isoleuzyl-valinanhydrid erhalten worden.[5]) Ferner hat *F. G. Hopkins*[6]) aus Zellen des tierischen Organismus und auch aus Hefe eine aus zwei Aminosäuren bestehende Verbindung isoliert, der ohne Zweifel bei der Zellatmung eine bedeutungsvolle Rolle zukommt. Sie besteht aus den Bausteinen Zystëin und Glutaminsäure und ist wahrscheinlich als Dipeptid zu betrachten.[7]) Eine endgültige Entscheidung, ob sie wirklich die Struktur eines solchen hat, vermag erst eine Vergleichung mit den Eigenschaften der entsprechenden synthetisch dargestellten Verbindung zu geben.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß unter den Abbaustufen der verschiedensten Proteine Dipeptide anzutreffen sind. Es ist schließlich auch gelungen, solche direkt abzutrennen und ihrer Struktur nach vollständig aufzuklären. So gelang es, aus Elastin d-Alanyl-l-leuzin[8]), l-Leuzyl-d-alanin[9]), l-Leuzyl-glyzin und Glyzyl-l-leuzin[10]) darzustellen. Seidenfibroin ergab d-Alanyl-glyzin, Glyzyl-l-tyrosin und Glyzyl-d-alanin.[11]) Aus Gliadin wurde l-Leuzyl-d-glutaminsäure[12]) isoliert. Das gleiche Protein lieferte auch l-Prolyl-l-phenylalanin.[13]) Unter den Verdauungsprodukten von Eiweiß, gewonnen aus dem Darminhalt, ließ sich endlich, wie schon erwähnt, Glyzyl-l-phenylalanin nachweisen.[14])

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **39**. 2315 (1906). — *Emil Abderhalden* und *Akikazu Sawa:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 13 (1910).

[2]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ebenda. **40**. 3544 (1907).

[3]) *P. A. Levene* und *W. A. Beatty:* Ebenda. **39**. 2060 (1906). — *P. A. Levene* und *G. B. Wallace:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 143 (1906). — *P. A. Levene:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 3168 (1910).

[4]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**. 315 (1912).

[5]) *H. D. Dakin:* Biochem. Journ. **12**. 290 (1918).

[6]) *F. G. Hopkins:* The biochemical J. **15**. 286 (1921).

[7]) Vgl. auch S. 318.

[8]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3544 (1907).

[9]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**. 373 (1908).

[10]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**. 315 (1909).

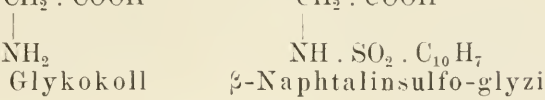
[11]) *Emil Abderhalden:* Ebenda. **62**. 315 (1909); **63**. 401 (1909); **65**. 417 (1910.) — *Emil Abderhalden* und *Ryngo Inouy:* Ebenda. **80**. 198 (1912).

[12]) *Emil Abderhalden* und *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3544 (1907).

[13]) *Thomas B. Osborne* und *S. H. Clapp:* Americ. Journ. of Physiol. **18**. 123 (1907).

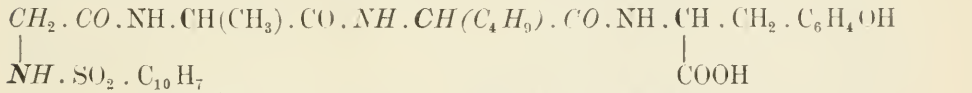
[14]) *Emil Abderhalden:* Zeitsch. f. physiol. Chemie. **81**. 315 (1912).

Aus der Seide ist noch ein Dipeptid in Form eines Derivates gewonnen worden.[1]) Wir haben früher schon erwähnt, daß man in den Aminosäuren die freie Aminogruppe mit Säurechloriden verschiedener Art verbinden kann. So ergibt z. B. Glykokoll mit β-Naphtalinsulfochlorid, $C_{10}H_7 . SO_2 . Cl$, die folgende Verbindung:

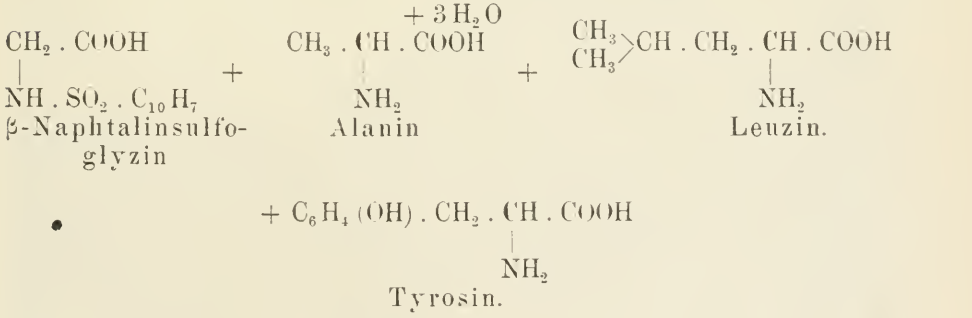


Glykokoll β-Naphtalinsulfo-glyzin.

Auch die Polypeptide verfügen, wie die wiederholt mitgeteilten Formeln beweisen, über mindestens eine freie Aminogruppe — es können deren auch mehrere sein, wenn Diaminosäuren an ihrem Aufbau beteiligt und in diesen nicht beide Aminogruppen besetzt sind. Die freie Aminogruppe kann genau so wie in den Aminosäuren mit Säurechloriden in Reaktion treten. Diejenigen Aminosäuren, deren Aminogruppe mit dem Karboxyl der nächsten Aminosäure verbunden ist, vermögen keine solche Verbindung mehr einzugehen, denn ihre Aminogruppe ist ja bereits besetzt! Dieser Umstand ermöglicht es, zu entscheiden, welche am Aufbau eines Polypeptids beteiligte Aminosäure eine freie Aminogruppe trägt. Wird nämlich ein Polypeptid, in das man z. B. den Naphtalinsulforest verankert hat, vollständig hydrolysiert, dann erhält man alle jene Aminosäuren als solche, die nicht mit dem Säurechlorid in Reaktion treten konnten. Diejenige Aminosäure jedoch, die über die freie Aminogruppe verfügte, erscheint unter den Spaltprodukten als Naphtalinsulfoderivat. Das folgende Beispiel erläutert das eben Gesagte:



β-Naphtalinsulfoglyzyl-alanyl-leuzyl-tyrosin



β-Naphtalinsulfo-glyzin Alanin Leuzin.

Tyrosin.

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3544 (1907). — Vgl. dazu auch *Emil Fischer* (und *Peter Bergell*): Bericht der Naturforscherversammlung. Karlsbad 1902. In dieser Mitteilung findet sich die erste Angabe über ein β-Naphtalinsulfoderivat aus Abbauprodukten der Seide, das anscheinend einem Dipeptid entsprach. — Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *Casimir Funk:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**. 436 (1910).

Es ist nun bei der Hydrolyse von Seidenfibroin nach erfolgter Kuppelung der Spaltungsprodukte mit β-Naphtalinsulfochlorid eine Verbindung erhalten worden, die bei der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure β-Naphtalinsulfo-glyzin und d-Alanin ergab. Daraus folgt, daß die Verbindung die folgende Struktur gehabt hat:

$CH_2 . CO . NH . CH(CH_3) . COOH$. Nur diese Verbindung konnte die erwähnten
|
$NH . SO_2 . C_{10}H_7$

β-Naphtalinsulfoglyzyl-d-alanin

Spaltprodukte liefern. Das strukturisomere β-Naphtalinsulfo-d-alanyl-glyzin ergibt bei der Spaltung β-Naphtalinsulfo-d-alanin und Glyzin:

$$\begin{array}{l} CH_3 . CH . CO . NH . CH_2 . COOH + H_2O = CH_3 . CH . COOH + NH_2 . CH_2 . COOH \\ \quad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \quad NH . SO_2 . C_{10}H_7 \qquad\qquad\qquad NH . SO_2 . C_{10}H_7 \end{array}$$

β-Naphtalinsulfo-d-alanyl-glyzin — β-Naphtalin-sulfo-d-alanin — Glykokoll.

Mit dieser Feststellung war bewiesen, daß unter den Produkten der partiellen Hydrolyse des Seidenfibroins Glyzyl-d-alanin als Abbaustufe auftritt.

Aus Seidenfibroin ist auch ein Tetrapeptid gewonnen worden.[1]) Es ergab bei der vollständigen Hydrolyse Glykokoll, d-Alanin und l-Tyrosin. Die Bestimmung des Mengenverhältnisses, in dem die einzelnen Aminosäuren auftraten, zeigte, daß auf zwei Moleküle Glykokoll je ein Molekül d-Alanin und l-Tyrosin kamen. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab einen auf ein aus den genannten Bausteinen zusammengesetztes Tetrapeptid stimmenden Wert. Auch die Elementaranalyse lieferte Werte, die mit der Annahme eines solchen Polypeptides in Einklang standen. Mit dieser Feststellung war zunächst nur bewiesen, daß eine Verbindung vorlag, die Glykokoll, Alanin und Tyrosin in einem bestimmten Mengenverhältnis gebunden enthielt. Über die Struktur der Verbindung vermögen die erwähnten Befunde nichts auszusagen.

Wir wollen an Hand dieses Tetrapeptides erläutern, welche Schwierigkeiten die Aufklärung der Struktur einer aus mehreren Aminosäuren zusammengesetzten Abbaustufe aus Proteinen aufweist. Gleichzeitig ergibt sich auch der Weg, den die Erforschung der Struktur des Eiweißmoleküls nehmen muß, wenn nicht ganz neue Gesichtspunkte in das ganze Forschungsgebiet hineingetragen und neue Methoden entdeckt werden. Setzen wir voraus, daß das erwähnte Produkt die Struktur eines Tetrapeptids hat, dann können wir aus den drei verschiedenen Aminosäuren, wobei die eine zweimal vertreten ist, zwölf strukturisomere Verbindungen aufbauen, wenn wir die einzelnen Bausteine sich in verschiedener Reihenfolge folgen lassen. Wir müßten somit ein Tetrapeptid nach dem andern synthetisch bereiten, an dessen Aufbau zwei Moleküle Glykokoll, ein Molekül

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **40**. 3544 (1907). — Vgl. auch *P. A. Lerene* und *J. van der Scheer* [Journ. of biol. Chem. **22**. 425 (1915)]. Diese Autoren beschreiben ein lysinhaltiges Tripeptid aus Kasein.

d-Alanin und ein solches von l-Tyrosin teilnehmen, und jedesmal das erhaltene Produkt in seinen Eigenschaften mit denjenigen der durch Abbau der Seide erhaltenen Verbindung vergleichen. Es kann sein, daß der Zufall bald zu der gleichen Verbindung führt, es ist jedoch auch möglich, daß erst die zwölfte Verbindung dem isolierten Produkte entspricht! Nehmen wir an, daß vier verschiedene Aminosäuren am Aufbau eines Polypeptides beteiligt sind, dann haben wir bereits 24 strukturisomere Verbindungen vor uns. Fünf verschiedene Aminosäuren führen zu 120 verschiedenen Pentapeptiden, wenn wir die Reihenfolge der Bausteine wechseln, und bei sechs verschiedenen Bausteinen kommen wir zu 720 strukturisomeren Hexapeptiden.

Die folgende Übersicht[1]) gibt die Zahl der strukturisomeren Verbindungen wieder unter der Annahme, daß bis zu 20 verschiedene Aminosäuren an ihrem Aufbau beteiligt und nur ein Mal vertreten sind:

Zahl der verschiedenen Aminosäuren	Zahl der aus diesen darstellbaren Verbindungen, wenn ausschließlich die Reihenfolge geändert wird
7	5040
8	40320
9	362880
10	3628800
11	39916800
12	479001600
13	6227020800
14	87178291200
15	1307674368000
16	20922789888000
17	355687428096000
18	6402373705728000
19	121645100408832000
20	2432902008176640000

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Bausteine nicht alle verschieden sind. Ein aus 15 Molekülen Glykokoll und 3 Molekülen Leuzin bestehendes Polypeptid kann in 816 isomeren Formen auftreten. Bei 15 Molekülen Glykokoll und 4 Molekülen Leuzin ist die Zahl der isomeren Verbindungen 3876.[2]) Die Zahl der Isomeren steigt sofort, wenn man außer der —CO—NH— Bindung noch andere Möglichkeiten in Betracht zieht. Es ist auch die tautomere Form —C(OH)=N— möglich.[2]) Weitere Komplikationen ergeben, wie schon S. 355 bemerkt, die Dikarbonsäuren und die Diaminosäuren. *Emil Fischer*[3]) hat unter Berücksichtigung der bis jetzt in Betracht kommenden Bindungsmöglichkeiten die Zahl der isomeren Verbindungen auf $1{,}28.10^{27}$, d. h. auf mehr als tausend Quadrillionen berechnet.

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 43 (1913); Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49 (1913).

[2]) Vgl. *Emil Fischer:* Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wissensch. **40**. 990 (1916).

[3]) Vgl. *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **39**. 568 (1906).

Wir werden auf diese große Zahl von isomeren Verbindungen, die sich aus relativ wenigen, verschiedenen Bausteinen einzig und allein durch die verschiedene Reihenfolge aufbauen lassen, noch zurückkommen. Ein Blick auf die gegebene Übersicht zeigt, daß es ganz unmöglich ist, die Struktur eines bestimmten Polypeptids durch die Synthese der entsprechenden Verbindung aufzuklären, sobald die Zahl der einzelnen Arten von Aminosäuren ansteigt.

Wir müssen uns nach Methoden umsehen, die gestatten, einzelne dieser strukturisomeren Verbindungen auszuschalten. Zunächst können wir versuchen, ein solches Produkt durch vorsichtigen Abbau in einfachere Verbindungen zu zerlegen, die auch noch mehrere Aminosäuren gebunden enthalten. In jedem einzelnen Bruchstücke muß dann z. B. mit Hilfe von β-Naphtalinsulfochlorid festgestellt werden, welche Aminosäure die freie Aminogruppe trägt. Vorher überzeugt man sich auf die gleiche Weise, welche Aminosäure im Ausgangsprodukt, also in unserem Falle im Tetrapeptid, imstande ist, die Naphtalinsulfogruppe zu binden. Die Hydrolyse dieser Derivate ergibt dann einerseits Naphtalinsulfo-aminosäuren und freie Aminosäuren. Das erwähnte Tetrapeptid ließ sich direkt in zwei Dipeptide spalten. Sie wurden als Anhydride isoliert. Das eine erwies sich als Glyzyl-l-tyrosinanhydrid und das andere als Glyzyl-d-alaninanhydrid. Aus diesem Befunde können wir schließen, daß im isolierten Tetrapeptid einerseits Glykokoll und Tyrosin und andererseits Glykokoll und Alanin sich in irgend einer Reihenfolge folgen. Wäre es gelungen, die beiden Dipeptide als solche zu gewinnen, dann wäre diese Reihenfolge festgelegt gewesen, und es hätte nur noch entschieden werden müssen, wie die beiden Dipeptide im Tetrapeptid unter sich vereinigt waren. Es bleiben nach diesem Ergebnis der partiellen Hydrolyse des Tetrapeptids noch folgende Möglichkeiten. Wir bezeichnen der besseren Übersichtlichkeit wegen Glykokoll mit G, Alanin mit A und Tyrosin mit T:

1. G-A-G-T. 2. G-T-G-A. 3. G-T-A-G. 4. G-A-T-G. 5. A-G-T-G.
6. A-G-G-T. 7. T-G-A-G. 8. T-G-G-A.

Verbindungen, wie G-G-A-T, G-G-T-A, A-T-G-G oder T-A-G-G, kommen nicht in Frage, weil sie bei der partiellen Hydrolyse nicht die erwähnten Spaltprodukte liefern können. Die vier verbleibenden Tetrapeptide müßten alle dargestellt werden, wollte man nach den bisherigen Befunden die Struktur des auf analytischem Wege erhaltenen Tetrapeptids vollständig sichern. Es ist nämlich durchaus nicht ausgeschlossen, daß zwei oder mehrere strukturisomere Polypeptide in ihren Eigenschaften sich so außerordentlich nahe stehen, daß sie kaum zu unterscheiden sind.

Wir besitzen noch eine sehr wichtige Methode, um die Struktur eines bestimmten Polypeptids aufzuklären. Es ist dies die Verfolgung seines Abbaus mittels polarisierten Lichtes. Die Polypeptide sind, wie schon erwähnt, optisch-aktiv, sofern optisch-aktive Aminosäuren an ihrem Aufbau beteiligt sind. Die einzelnen Polypeptide zeigen, je nach ihrer Struktur ein verschiedenes Drehungsvermögen.[1]) So dreht z. B. Glyzyl-d-alanin 50° nach links, während d-Alanyl-glyzin 50° nach

[1]) *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 81. 1 (1912) — Vgl. weitere Literatur bei *Emil Abderhalden:* Die *Abderhalden*sche Reaktion. 5. Auflage. J. Springer. 1922.

rechts dreht. Glyzyl-d-alanyl-l-leuzin zeigt $[\alpha]_{20^0}^{D} = -90^0$, d-Alanyl-glyzyl-l-leuzin -11^0, l-Leuzyl-d-alanyl-glyzin -17^0, l-Leuzyl-glyzyl-d-alanin $+20^0$, Glyzyl-l-leuzyl-d-alanin -60^0, und das sechste strukturisomere Tripeptid dieser Reihe d-Alanyl-l-leuzyl-glyzin -30^0. Wir kennen ferner das Drehungsvermögen aller beim Abbau dieser Tripeptide in Frage kommenden Bruchstücke. Die Art der Drehungsänderung beim Abbau von Polypeptiden kann uns bestimmte Anhaltspunkte über ihre Struktur geben. Ein Beispiel möge diese Art der Aufklärung der Struktur von Polypeptiden veranschaulichen.

Es sei die Struktur eines aus l-Leuzin, d-Alanin und Glykokoll bestehenden Tripeptides aufzuklären. Wir wollen voraussetzen, daß ihm die Struktur l-Leuzyl-glyzyl-d-alanin zukomme. Dieses kann nun beim vorsichtigen Abbau entweder l-Leuzin und Glyzyl-d-alanin liefern oder aber d-Alanin und l-Leuzyl-glyzin. Das erstere Dipeptid dreht 50^0 nach links, das letztere 85^0 nach rechts. Das Tripeptid selbst zeigt, wie schon erwähnt, $[\alpha]_D^{20^0} = +20^0$. Beobachtet man nun beim Abbau eines solchen Tripeptids das Auftreten einer viel stärkeren Rechtsdrehung und nach einiger Zeit ein starkes Zurückgehen des Drehungsvermögens, dann darf man schließen, daß unter Abspaltung von d-Alanin zunächst l-Leuzyl-glyzin entstanden ist, das dann weiter in seine Komponenten l-Leuzin und Glykokoll zerlegt wird:

$$\underbrace{\overbrace{\text{l-Leuzyl-glyzyl-}}^{+85^0}\ \overbrace{\text{d-alanin}}^{+2{\cdot}6^0}}_{+20^0}$$

$$\underbrace{\overbrace{\text{l-Leuzyl-glyzin}}^{+85^0}\ \overbrace{\text{d-Alanin}}^{+2.6^0}}_{-50^0}$$

$$\underbrace{\overbrace{\text{l-Leuzin}}^{-10{\cdot}3^0}\ \overbrace{\text{Glykokoll}}^{0^0}}_{+85^0}$$

Der Abbau kann jedoch auch in umgekehrter Reihenfolge vor sich gehen, indem zuerst l-Leuzin frei wird. Hierbei muß die Drehung zunächst nach links abweichen. Schließlich erfolgt dann die Hydrolyse des gebildeten Glyzyl-d-alanins und damit geht die Linksdrehung wieder zurück.

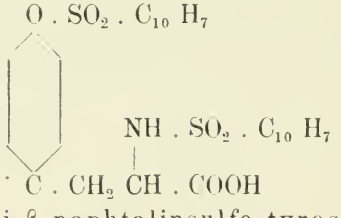
$$\underbrace{\text{l-Leuzyl-glyzyl-d-alanin}}_{20^0}$$

$$\underbrace{\overbrace{\text{l-Leuzin}}^{-10{\cdot}3^0}\ \overbrace{\text{Glyzyl-d-alanin}}^{-50^0}}$$

$$\underbrace{\overbrace{\text{Glykokoll}}^{0^0}\ \overbrace{\text{d-Alanin}}^{+2{\cdot}6^0}}_{-50^0}$$

Stellt man für jedes einzelne in Betracht kommende, strukturisomere Polypeptid die bei seinem stufenweisen Abbau möglichen Verbindungen fest, und bestimmt man für jede mögliche Abbaustufe das Drehungsvermögen, dann lassen sich auf diesem Wege oft über die Struktur des fraglichen Produktes Anhaltspunkte gewinnen. Vor allem kann man mittels dieses Verfahrens, das man als optische Methode bezeichnen kann, erfahren, wann von einer bestimmten Abbaustufe im Hydrolysat die größte Menge gebildet worden ist. Es läßt sich dann die Hydrolyse unterbrechen und die durch die Feststellung des Drehungsvermögens erschlossene Verbindung isolieren. Wir werden gleich erfahren, daß der stufenweise Abbau besonders mit Fermenten erfolgreich durchgeführt werden kann.

Kehren wir nun zu dem erwähnten Tetrapeptid zurück. Es hat sich mit großer Wahrscheinlichkeit herausgestellt, daß es der Verbindung Glyzyl-d-alanyl-glyzyl-l-tyrosin entspricht. Es ist nämlich gelungen, aus den Abbauprodukten der Seide das Tripeptid d-Alanyl-glyzyl-l-tyrosin zu gewinnen.[1]) Ferner ist es geglückt, das Tetrapeptid unter Abspaltung von Glykokoll in dieses Tripeptid überzuführen, und dann ist es auch gelungen, aus ihm die beiden Dipeptide d-Alanyl-glyzin und Glyzyl-l-tyrosin zu erhalten.[2]) Zur Sicherung der Struktur des erwähnten Tripeptids wurde noch die Kuppelung mit β-Naphtalinsulfochlorid ausgeführt.[3, 4]) Die nachträgliche Hydrolyse ergab freies Glykokoll, β-Naphtalinsulfo-d-alanin und ferner Mononaphtalinsulfo-l-tyrosin. Das freie Tyrosin reagiert mit zwei Molekülen Naphtalinsulfochlorid. Ein Naphtalinsulforest wird von der Amino- und der andere von der Hydroxylgruppe gebunden, wie die folgende Formel zeigt:



Di-β-naphtalinsulfo-tyrosin.

Das im obigen Versuch erhaltene Naphtalinsulfo-tyrosin trug nur an der Hydroxylgruppe den Naphtalinsulforest. Die Aminogruppe war frei. Folglich muß das Tyrosin mit seiner Aminogruppe mit der Karboxylgruppe eines der beiden anderen Bausteine des Tripeptids verankert gewesen sein. Da das Alanin als Naphtalinsulfoverbindung unter den Spaltprodukten des Naphtalinsulfo-tripeptids erschien, kommt ihm in dem Tripeptid die freie Aminogruppe zu. Folglich bleiben für die aus den Aminosäuren Glykokoll, d-Alanin und l-Tyrosin bestehende Verbindung nur noch die folgenden beiden Möglichkeiten der Struktur übrig. Die Stellen, an denen

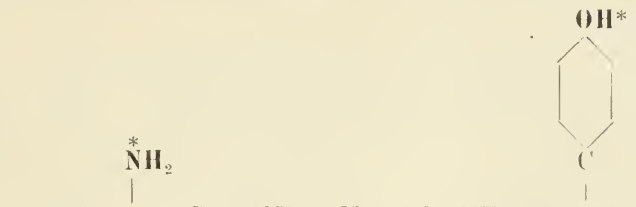
[1]) *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 1 (1912). — Vgl. weitere Literatur bei *Emil Abderhalden:* Die *Abderhalden*sche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer. 1922.

[2]) Nach neueren Beobachtungen.

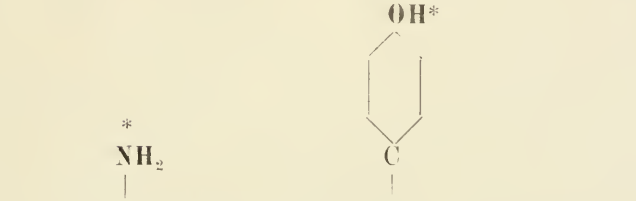
[3]) Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *Casimir Funk:* Ebenda. **64**. 436 (1910).

[4]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 1 (1911).

Naphtalinsulforeste eintreten können, sind durch ein * angedeutet und die Gruppen, an die sie sich anlagern, durch Fettdruck hervorgehoben.



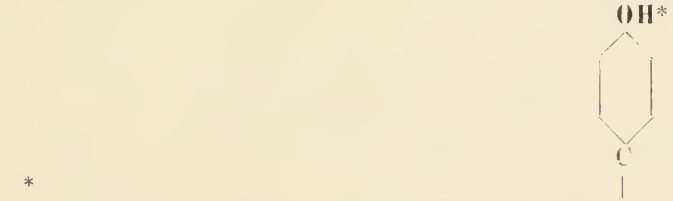
β-Naphtalinsulfo-alanyl-glyzyl-tyrosin.



β-Naphtalinsulfo-alanyl-tyrosyl-glyzin.

Beide Verbindungen ergeben bei der Hydrolyse: β-Naphtasulfo-alanin, Mono-naphtalinsulfo-tyrosin und Glykokoll. Das Tyrosin trägt in beiden Fällen den Naphtalinsulforest an der Hydroxylgruppe.

Die übrigen vier strukturisomeren Verbindungen kommen nicht in Betracht, weil sie, wie die folgenden Formeln zeigen, die erwähnten Spaltprodukte nach vorausgehender Kuppelung mit β-Naphtalinsulfochlorid nicht liefern können:



β-Naphtalinsulfo-glyzyl-alanyl-tyrosin.

β-Naphtalinsulfo-glyzyl-tyrosyl-alanin.

C . CH_2 . CH . CO . *NH* . *CH_2* . *CO* . NH . CH (CH_3) . COOH

β-Naphtalinsulfo-tyrosyl-glyzyl-alanin.

C . CH_2 . CH . CO . *NH* . ***CH*** (*CH_3*) . *CO* . NH . CH_2 . COOH

β-Naphtalinsulfo-tyrosyl-alanyl-glyzin.

Die beiden ersten Tripeptide liefern bei der Hydrolyse β-Naphtalinsulfoglyzin, Mononaphtalinsulfotyrosin und Alanin und die beiden letzteren Dinaphtalinsulfotyrosin, Alanin und Glykokoll.

Die Schilderung der großen Schwierigkeiten, die der Identifizierung eines isolierten zusammengesetzten Abbauproduktes aus Eiweißstoffen entgegenstehen, soll einerseits einen Blick in das ganze große Arbeitsgebiet geben und gleichzeitig verständlich machen, weshalb die Fortschritte in der Auffindung von Polypeptiden unter den Abbaustufen der Proteine so langsame sind. Es sind eine ganze Anzahl von Produkten isoliert, die ohne jeden Zweifel die Struktur von Polypeptiden besitzen, es gelang jedoch ihre Synthese noch nicht. Solange ein Produkt nicht mit einem synthetisch dargestellten Polypeptid identifiziert worden ist, darf ihm auch keine bestimmte Bezeichnung gegeben werden. Es ist immer noch möglich, daß neben der säureamidartigen Verkettung auch andere Bindungsarten zwischen den einzelnen Aminosäuren vorhanden ist. Diese würden übersehen, würde man einfach jedes Produkt, das aus einer bestimmten Anzahl von Aminosäuren besteht und dessen Analyse, Molekulargewichtsbestimmung nebst dem Resultat der vollständigen und teilweisen Hydrolyse auf ein Polypeptid hinweist, ohne weiteres als ein solches annehmen.

Außer dem erwähnten Tetrapeptid aus Seide sind noch aus Edestin ganz gut charakterisierte Produkte abgetrennt worden.[1]) So eine Verbindung, die bei der vollständigen Hydrolyse l-Tryptophan, d-Glutaminsäure und l-Leuzin ergab. Eine andere wies l-Tyrosin, Glykokoll und l-Leuzin als Bausteine auf. Ferner wurde aus Edestin ein aus l-Tryptophan und d-Glutaminsäure bestehendes Produkt gewonnen. Alle diese Verbindungen harren ihrer Identifizierung. Sind derartige Produkte nicht zur Kristallisation zu bringen, dann ist es außerordentlich schwierig, den Nachweis zu führen, daß chemisch einheitliche Substanzen vorliegen. Ja selbst kristallisierende Produkte erweisen sich nur zu oft als Gemische! Mischt man wohl charakterisierte, synthetisch bereitete Polypeptide, dann ist es fast unmöglich, das Gemisch wieder zu entwirren. Die Hauptschwierigkeit auf dem ganzen Arbeitsgebiete liegt darin, daß jede Erfahrung über die beste Art des Abbaues der einzelnen Proteine

[1]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 58, 373 (1908).

fehlt. Es handelt sich um ein vorsichtiges Vorwärtstasten. Bald ist die Hydrolyse zu weit gegangen, und es stört die große Menge von freien Aminosäuren die Isolierung der zusammengesetzten Abbaustufen. Oder aber es haben sich nur hochmolekulare Verbindungen gebildet.

Die beim stufenweisen Abbau aus Proteinen entstehenden Peptone stellen ohne Zweifel ein recht mannigfaltiges Gemisch aller möglichen Abbaustufen dar. Tausende von einzelnen Verbindungen mögen da gemischt sein. Ist schon die Trennung der einzelnen Aminosäuren ohne Anwendung der Estermethode fast unmöglich, so läßt sich ermessen, welche Schwierigkeiten noch zu überwinden sind, bis ein Peptongemisch auch nur einigermaßen entwirrt ist. Ja es könnte fraglich erscheinen, ob man in absehbarer Zeit überhaupt so weit kommen wird, ein Peptongemisch vollständig in seine Anteile zu zerlegen. Je mehr Aminosäuren eine Verbindung gebunden enthält, um so schwieriger wird ihre Identifizierung. Wahrscheinlich wird man vorläufig sich damit begnügen müssen, den Nachweis zu führen, was für Verbindungsarten ein Peptongemisch enthält. Es wäre schon von allergrößter Bedeutung, wenn man mit Sicherheit feststellen könnte, daß die säureamidartige Verknüpfung der Aminosäuren die ausschließliche oder doch bei weitem überwiegende ist. Wahrscheinlichkeitsgründe für eine solche Annahme liegen genug vor, ein eindeutiger Beweis steht jedoch noch aus. An Hand einiger aus Peptonen abgesonderter Polypeptide könnte man sich dann ein Bild von dem Verlauf des stufenweisen Abbaues machen. Ferner ließe sich dann auch ein bestimmter Schluß auf die Struktur der Proteine selbst ziehen. Es erscheint kaum möglich, daß jemals ein bestimmtes Protein mit all seinen Bausteinen synthetisch aufgebaut werden kann, wohl aber besteht die Möglichkeit, daß die Synthese zu einem Produkte führt, das alle allgemeinen Eigenschaften eines Proteins in sich vereinigt. An einem solchen „Modell" könnte man dann Studien über seinen Abbau und seine Eigenschaften und sein Verhalten gegenüber allen möglichen Agenzien machen und die gewonnenen Erfahrungen auf das Eiweiß übertragen. An eine Identifizierung mit einem bestimmten Eiweißkörper ist zurzeit gar nicht zu denken, vor allem schon deshalb nicht, weil wir zurzeit für kein einziges Protein den eindeutigen Beweis besitzen, daß es im chemischen Sinne einheitlich ist. Vielleicht sind alle Proteine Gemische verschiedener Eiweißkörper, vielleicht sind auch mehrere Eiweißmoleküle locker untereinander verknüpft.

Die genaue Erforschung der Bestandteile der Peptone hat noch einen weiteren, sehr bedeutungsvollen Zweck. Es taucht immer wieder der Gedanke auf, daß die Aminosäuren gar nicht alle im Eiweiß vorgebildet seien. Eine Anzahl davon soll sekundär entstanden sein. Je mehr Polypeptide mit verschiedenen Bausteinen mit synthetisch dargestellten Verbindungen identifiziert werden können, um so mehr wird derartigen Annahmen der Boden entzogen. Schon die Beobachtung, daß die Hydrolyse der Proteine mit Säuren, Alkalien und Fermenten zu den gleichen Aminosäuren führt[1]), macht es sehr unwahrscheinlich, daß irgend eine der bis jetzt bekannten Aminosäuren im Eiweißmolekül nicht vorgebildet ist.

[1]) Vgl. z. B. *Emil Abderhalden, F. Medigreceanu* und *L. Pincussohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **61**. 205 (1909).

Erwähnt sei noch, daß bei der Hydrolyse von Proteinen auch Anhydride, wie z. B. l-Leuzinimid, l-Phenylalanyl-d-alaninanhydrid, l-Leuzyl-d-valinanhydrid erhalten worden sind.[1]) Ihre Menge ist gering und wechselnd. Wahrscheinlich handelt es sich um sekundär entstandene Produkte. Immerhin ist es auch möglich, daß solche Verbindungen im Eiweiß vorgebildet sind.

Als sicher sekundär entstandene Produkte sind die Brenztraubensäure[2]). $CH_3 . CO . COOH$ und die α-Thiomilchsäure, $CH_2(OH) . CH(SH) . COOH$[3]) erwiesen. Die erstere ist auf Alanin, Serin oder Zystin zurückzuführen. Die letztere stammt von Zystin ab. Da die α-Thiomilchsäure aus der β-Thioverbindung Zysteïn hervorgeht, muß bei ihrer Entstehung eine Wanderung der Thiogruppe eintreten.

Zur Aufklärung der Struktur zusammengesetzter Eiweißabkömmlinge verfügen wir noch über mancherlei weitere Hilfsmittel. So besitzen wir mehrere Methoden, die uns gestatten, die Frage zu entscheiden, ob eine bestimmte, zusammengesetzte Verbindung der Eiweißreihe freie Aminogruppen besitzt oder nicht. Ferner können wir ihre Menge feststellen und auf Grund der Kenntnis des Stickstoffgehaltes der Verbindung genau aussagen, ein wie großer Teil des Gesamtstickstoffes in Form von NH_2 vorhanden ist.

Van Slyke benutzte die Beobachtung, daß aliphatische Aminogruppen mit salpetriger Säure in der folgenden Weise reagieren:

$$\begin{array}{l} R . CH . COOH \\ \quad | \\ NH_2 \end{array} + HNO_2 = \begin{array}{l} R . CH . COOH \\ \quad | \\ OH \end{array} + H_2O + N_2$$

zu einer quantitativen Methode der Bestimmung freier Aminogruppen. Die CO . NH-Bindung reagiert unter geeigneten Bedingungen nicht. Polypeptide geben somit nur den Stickstoff der freien Aminogruppe ab. Bei jeder Lösung einer CO . NH-Bindung unter Aufnahme von Wasser bildet sich eine freie Aminogruppe, die nunmehr auch in Reaktion tritt. Es läßt sich mittelst dieser Methode der Abbau von Proteinen, Peptonen und Polypeptiden in den einzelnen Phasen verfolgen. Vor allem vermag man mit ihrer Hilfe zu entscheiden, ob ein bei der teilweisen Hydrolyse von Proteinen gewonnenes Produkt Aminosäuren beigemischt enthält und ferner dem vermuteten Polypeptid entspricht.

Wir haben schon bemerkt, daß man die freien Aminogruppen auch durch Besetzung mit Säureresten festlegen kann. Bis jetzt ist hauptsächlich β-Naphtalinsulfochlorid zur Kuppelung benützt worden.[4]) Sobald höher molekulare Polypeptide vorliegen, ergibt diese Methode keine verläßlichen Resultate mehr. Das gleiche gilt von der schon erwähnten Me-

[1]) *Emil Abderhalden* und *Casimir Funk:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **53**. 19 (1907). — Vgl. auch *Ritthausen:* Die Eiweißkörper in Getreidearten usw. Bonn 1875. — *Rudolf Kohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 153 (1896/97); **29**. 283 (1900). — *S. Salaskin* und *Katharina Kowalewski:* Ebenda. **38**. 467 (1903).

[2]) *K. H. A. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 121, 365 (1904). — Vgl. auch die Studien von *Carl Th. Mörner:* Ebenda. **101**. 15 (1917); **103**. 80 (1918).

[3]) *Suter:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **20**. 564 (1895). — *E. Friedmann: Hofmeisters* Beitr. **3**. 184 (1902).

[4]) Vgl. S. 365. *Emil Fischer* und *Peter Bergell:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3779 (1902).

thode *Siegfrieds*.[1]) Sie beruht auf der Eigenschaft der freien Aminogruppen, sich mit Kohlensäure zu verbinden:

$$\begin{array}{l} R\,.\,CH\,.\,N\langle^{H}_{H} \\ \quad\;\; COOH \end{array} + CO_2 = \begin{array}{l} R\,.\,CH\,.\,N\langle^{H}_{COOH} \\ \quad\;\; COOH \end{array}$$

Die Iminogruppen — **NH** . CO — vermögen keine Kohlensäure aufzunehmen, folglich müßte man in einer zusammengesetzten Verbindung die freien Aminogruppen in der Weise bestimmen können, daß man Kohlensäure einwirken läßt, die entstandene Verbindung isoliert, dann die an den NH_2-Gruppen gebundene Kohlensäure wieder abspaltet und ihre Menge genau bestimmt. Das Verhältnis von Gesamtstickstoff der Verbindung zur Menge der abgespaltenen Kohlensäure müßte dann ergeben, wieviel von der gesamten Stickstoffmenge in Form freier Aminogruppen zugegen ist. Leider ergab die Erfahrung, daß bei höher molekularen Produkten nicht alle freien NH_2-Gruppen mit Kohlensäure in Reaktion treten. Auch durch Methylierung sind die freien Aminogruppen charakterisiert worden.[2])

Endlich hat *Kossel*[3]) Eiweißstoffe — insbesondere Protamine — nitriert und auf diesem Wege versucht, einen Einblick in ihre Struktur zu erhalten. Bei der Hydrolyse nitrierter Proteine erhält man Aminosäuren, die die Nitrogruppe tragen. Es reagieren auch in diesem Falle nur die freien Aminogruppen. Selbstverständlich muß bei allen diesen Methoden ausgeschlossen werden, daß durch sie Hydrolysen bewirkt werden, denn sonst würden natürlich mehr freie Aminogruppen in Erscheinung treten, als ursprünglich vorhanden waren.

Schließlich haben *Blum* und *Strauss* in Proteine in verschiedener Weise Jod eingeführt und versucht, auf diesem Wege ihre Strukturverhältnisse und insbesondere das Verhalten der Tyrosin- und Histidingruppe aufzuklären. Je mehr Gruppen man im Eiweißmolekül kennzeichnen kann, um so mehr wird es glücken, Einblick in den feineren Bau der Proteine und ihre Abkömmlinge zu gewinnen.

Von den mit den erwähnten Methoden erhaltenen Ergebnissen sei z. B. hervorgehoben, daß allem Anschein nach alle α-Aminogruppen gebunden sind, dagegen ist z. B. im Lysin die ε-NH_2-Gruppe frei.[4])

Eine weitere Methode zur Aufklärung der Struktur der Proteine und ihrer Abbaustufen und ferner zur quantitativen Feststellung freier

---

[1]) Vgl. S. 346, ferner *M. Siegfried:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 58. 226 (1908). — *M. Siegfried* und *H. Schmitz:* Ebenda. **65**. 307 (1910).

[2]) Vgl. hierzu und zum Problem der freien Aminogruppen im Eiweiß überhaupt: *Emil Fischer* und *Gluud: Liebigs* Ann. **369**. 247 (1909). — *E. Abderhalden* und *K. Kautzsch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 44 (1911). — *Engeland:* Bericht d. Deutschen chem. Gesellsch. **43**. 2662 (1910). — *D. van Slyke* und *Fred J. Birchard:* The J. of biol. Chem. **16**. 539 (1914). — *F. Blum* und *Th. Umbach:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **88**. 285 (1913). — *F. Blum* und *E. Strauss:* Ebenda. **112**. 113 (1920). — *S. Edlbacher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **107**. 52 (1919); **108**. 287 (1919/20); **110**. 153 (1920); **112**. 80 (1921). — *S. Edlbacher* und *Berthold Fuchs:* Ebenda. **114**. 133 (1921). — *K. Felix:* Ebenda. **110**. 217 (1920); **116**. 150 (1921). — *J. Herzig:* Ebenda. **111**. 223 (1920). — *J. Herzig* und *Hans Lieb:* Ebenda. **117**. 1. (1921).

[3]) *A. Kossel* und *E. L. Kennaway:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 486 (1911).

[4]) Vgl. hierzu *Skraup:* Monatsschr. f. Chemie. **27**. 631, 653 (1906). — *A. Kossel* und *Gawrilow:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 274 (1912). — *D. v. Slyke* und *Fred J. Birchard:* The Journ. biol. chem. **16**. 539 (1914).

NH_2- bzw. Karboxylgruppen beruht auf der Beobachtung von *Schiff*[1]), daß es möglich wird, in Aminosäuren die Menge der Karboxylgruppen titrimetrisch zu bestimmen, wenn man die Funktion der Aminogruppe ausschaltet.[2]) Dies wird erreicht, indem man zu einer Lösung von Aminosäuren unter geeigneten Bedingungen Formachyd (Fladormol) hinzugibt:

$$\begin{array}{lcl} CH_3 & & CH_3 \\ | & & | \\ CH \,.\, NH_2 & + HCOH = & CH \,.\, N : CH_2 + H_2O. \\ | & & | \\ COOH & & COOH \\ \text{Alanin} & \text{Formal-} & \text{Methylenver-} \\ & \text{dehyd} & \text{bindung des} \\ & & \text{Alanins.} \end{array}$$

Die vorliegende Formel zeigt am Beispiel des Alanins, daß die Aminogruppe mit einer Methylengruppe besetzt wird. Nunmehr reagiert die Verbindung als einbasische Säure. Wählen wir ein Polypeptid, z. B. das Tripeptid Diglyzyl-glyzin, dann ergibt die sogenannte Formoltitration — sie ist von *Sörensen*[3]) zu einer quantitativen Methode ausgearbeitet worden — eine freie Karboxylgruppe. Wird das Tripeptid in Glyzyl-glyzin und Glykokoll gespalten, dann werden zwei Karboxylgruppen und auch zwei Aminogruppen frei:

$$\begin{array}{l} CH_2 \,.\, CO \,.\, \mathit{NH} \,.\, \mathit{CH_2} \,.\, \mathit{CO} \,.\, NH \,.\, CH_2 \,.\, \mathbf{COOH} + H_2O = \\ | \\ \mathbf{NH_2} \end{array}$$

Diglyzyl-glyzin.

$$\begin{array}{lcl} CH_2 \,.\, \mathbf{COOH} & + & CH_2 \,.\, CO \,.\, \mathit{NH} \,.\, \mathit{CH_2} \,.\, \boldsymbol{\mathit{COOH}} \\ | & & | \\ \mathbf{NH_2} & & \mathbf{NH_2} \\ \text{Glykokoll} & & \text{Glyzyl-glyzin.} \end{array}$$

Bei der vollständigen Hydrolyse erhalten wir drei Moleküle Glykokoll. Jedes hat eine Amino- und eine Karboxylgruppe[4, 5]):

$$\begin{array}{l} \mathbf{NH_2} \,.\, CH_2 \,.\, CO \,.\, \mathit{NH} \,.\, \mathit{CH_2} \,.\, \mathit{CO} \,.\, NH \,.\, CH_2 \,.\, \mathbf{COOH} + 2\,H_2O = \\ \text{Diglyzyl-glyzin} \end{array}$$

$$\mathbf{NH_2} \,.\, CH_2 \,.\, \mathbf{COOH} + \mathbf{NH_2} \,.\, CH_2 \,.\, \mathbf{COOH} + \mathbf{NH_2} \,.\, CH_2 \,.\, \mathbf{COOH}$$
$$\text{Glykokoll} \qquad \text{Glykokoll} \qquad \text{Glykokoll.}$$

[1]) *H. Schiff: Liebigs* Annalen, **310**. 25 (1899); **319**. 59, 287 (1901); **325**. 348 (1902).

[2]) Wird durch Zusatz von Alkohol zu einer Lösung von Aminosäuren bzw. Polypeptiden die Dissoziation dieser Verbindungen zurückgedrängt, so lassen sie sich durch einfache alkalimetrische Titration bestimmen. Vgl. *Richard Willstätter* und *Ernst Waldschmidt-Leitz:* Berichte d. Deutschen chem. Ges. **54**. 2988 (1921).

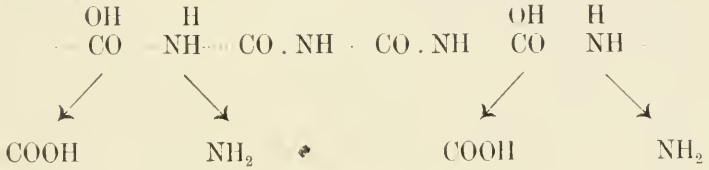
[3]) *S. P. L. Sörensen:* Compt. rend. des travaux de Laborat. de Carlsberg. **7**. 1 (1907). — Biochem. Zeitschr. **7**. 43 (1907). — Vgl. auch Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. **6**. 262 (1912). (Bearbeitet von *H. Jessen-Hansen.*) Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1912.

[4]) *Donald D. van Slyke:* Journ. of Biol. Chem. **9**. 185 (1911).

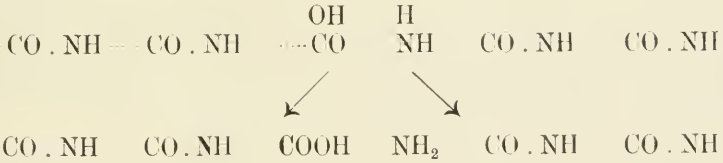
[5]) *Emil Abderhalden* und *D. D. van Slyke:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**. 505 (1911). — *Emil Abderhalden* und *Rudolf Hanslian:* Ebenda. **77**. 285 (1912).

Der Verlauf einer solchen Hydrolyse läßt sich mittelst der Formoltitration direkt verfolgen. Je tiefer der Abbau geht, um so mehr NH_2- und Karboxylgruppen treten in Erscheinung.

Fassen wir nun zusammen, was wir über die Struktur der Proteine und ihrer zusammengesetzten Abbaustufen wissen, dann ergibt sich das folgende Bild. Beim Abbau der Eiweißstoffe entstehen unter Wasseraufnahme einfacher zusammengesetzte Bruchstücke. Die lange Kette der Aminosäurereste löst sich zu kleineren Gliedern auf. Es werden teils einzelne Glieder abgesprengt, teils entstehen kleinere Ketten, die noch mehrere Aminosäuren gebunden enthalten. Der Abbau erfolgt nach allen unseren Kenntnissen in der Art, daß unter Lösung einer säureamidartigen Verkettung einerseits eine Aminogruppe, andrerseits eine Karboxylgruppe sich bildet. Überall schieben sich Wasserteile ein:



Auf diese Weise wird eine Aminosäure von einer anderen losgelöst. Kommt es zur Sprengung einer Kette in Bruchstücke, die alle noch mehrere Aminosäuren enthalten, so ist die Hydrolyse im Prinzip genau die gleiche:



Hierzu ist allerdings zu bemerken, daß bis jetzt keine solche Aufspaltung mitten durch längere Ketten hindurch beobachtet werden konnte. Bis jetzt ließ sich nur mit Sicherheit eine Abspaltung einzelner Aminosäuren am Ende oder Anfang solcher Ketten feststellen.

Das sich bildende Gemisch von allen möglichen Abbaustufen — Peptone genannt — besteht vielleicht ausschließlich aus Polypeptiden, d. h. aus Ketten von Aminosäuren, die säureamidartig untereinander verbunden sind. Dafür spricht die Beobachtung, daß es gelungen ist, verschiedene Polypeptide unter den Abbaustufen von Eiweißstoffen zu gewinnen. Ferner haben alle Untersuchungen übereinstimmend ergeben, daß mit der fortschreitenden Hydrolyse immer mehr freie Amino- und Karboxylgruppen in Erscheinung treten. Ob wir nun die Hydrolyse mit Säuren, Alkalien oder Fermenten durchführen, immer beobachten wir die gleiche Art des Abbaus. Die Beobachtung, daß es gelingt, Proteine unter geeigneten Bedingungen mittelst Fermenten bis zu Aminosäure zu zerlegen, ergab die ersten Fingerzeige dafür, daß *Emil Fischer* auf dem richtigen Wege war, als er

annahm, daß die Aminosäuren im Eiweißmolekül säureamidartig verknüpft sind. Wir wissen nämlich, daß bestimmte Fermente nur bestimmte Verbindungen anzugreifen vermögen. Es genügt die geringste Veränderung im Molekül, um dem Fermente die Möglichkeit, seine Wirksamkeit zu entfalten, zu nehmen. Wir haben bereits bei den Kohlehydraten Fermente kennen gelernt, die auf bestimmte Verbindungen eingestellt sind. Es sei nur an die Diastase, die Maltase, Laktase usw. erinnert. Bei den Fetten lernten wir die Lipase kennen, die Fette unter Wasseraufnahme zerlegt. Beim Abbau der Proteine bis zu den Bausteinen sind sicherlich eine ganze Reihe von Fermenten beteiligt. Wir nennen diejenigen, die Proteine angreifen, Proteasen oder proteolytische Fermente. Die Bestandteile der Peptone werden offenbar durch andere Fermentgruppen zerlegt. Man hat sie vorläufig Peptasen oder peptolytische Fermente genannt. Es ist nun von allergrößtem Interesse, daß Fermente, die Peptone spalten, auch viele der synthetisch dargestellten Polypeptide in ihre Bausteine zerlegen. Damit war ohne allen Zweifel der Beweis geführt, daß diese eine Struktur besitzen, die den betreffenden, auch Polypeptidasen genannten Fermenten vertraut ist. Die säureamidartige Verknüpfung der Aminosäuren in den Polypeptiden ist somit die in den Eiweißstoffen und ihren noch Aminosäuren in Bindung enthaltenden Abbaustufen auch vorhandene. Wir werden auf die interessanten Ergebnisse der Studien über das Verhalten der einzelnen Polypeptide gegenüber verschiedenartigen Fermenten noch eingehend zurückkommen.[1])

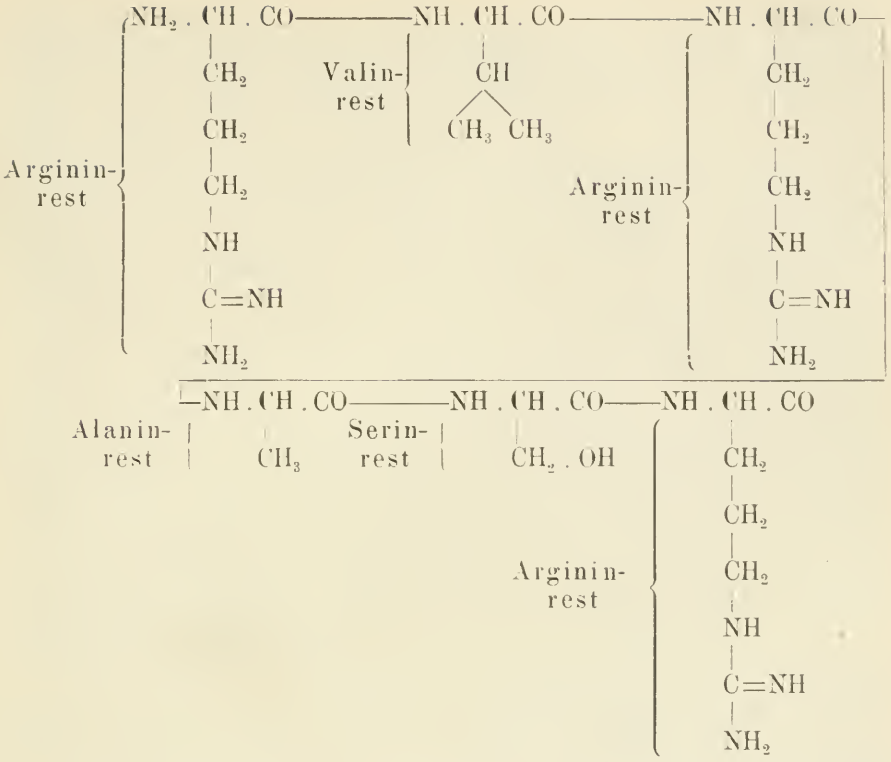
Die säureamidartige Verkettung von Aminosäuren ist die einzige Bindungsart, die bis jetzt im Eiweiß nachgewiesen ist. Wir haben schon betont, daß auch andere Möglichkeiten der Verknüpfung von Aminosäuren gegeben sind. So könnten die Oxysäuren ester- oder ätherartige Bindungen bilden. Ein abwechslungsreiches Moment bringen die Dikarbonsäuren und ferner Lysin und Arginin in die Struktur der Proteine und ihrer zusammengesetzten Abkömmlinge hinein.[2])

A. Kossel[3]) hat für eine bestimmte Gruppe von Proteinen den Versuch unternommen, die Frage nach der Bindungsweise des Lysins und Arginins im Eiweißmolekül genauer aufzuklären. Wir kennen Eiweißarten, die fast ganz aus einer von diesen beiden Aminosäuren bestehen und das neben nur einzelne der bekannten Monoaminosäuren aufweisen. So enthält z. B. das aus reifen Hoden von Lachsen gewonnene Protein Salmin 89% Arginin, kein Lysin und Histidin. Ferner sind Serin, Valin und Prolin aufgefunden worden. Da, wie *Kossel* nachweisen konnte, im Arginin die freie Aminogruppe nicht besetzt ist — sie erscheint nach der Nitrierung als Nitrogruppe — und ferner auch die Bestimmung der Basizität verlangte, daß mehr freie Aminogruppen vorhanden sein müssen, als zugegen wären, wenn jedes Argininmolekül die verfügbaren NH_2-Gruppen säureamidartig verkettet hätte, so ergibt sich die folgende Anordnung der Arginin- und Monoaminosäure-Moleküle im Salmin:

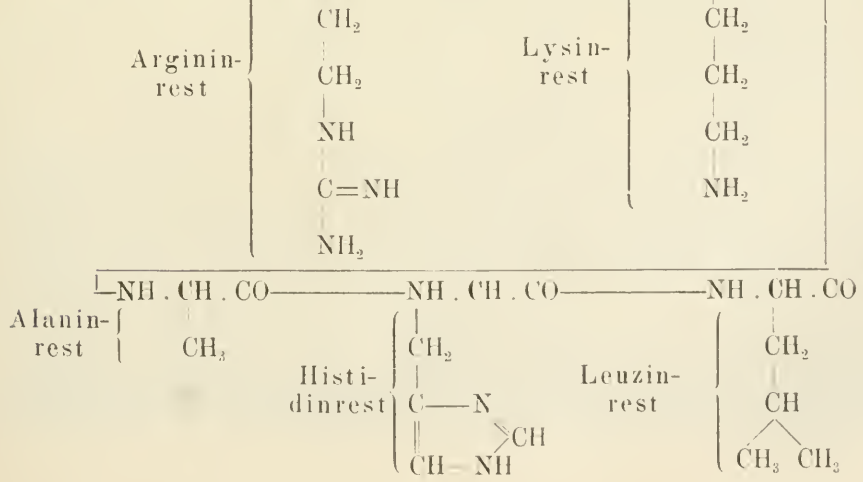
[1]) Vgl. Band 2, Vorlesung XVI.

[2]) Vgl. hierzu S. 355, 356.

[3]) *A. Kossel:* Livre jubilaire du Prof. *Charles Richet*. 211 (1912). — *A. Kossel* und *F. Weiss:* Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch. 2. Okt. 1912; 7. Abh. 1913. — *R. Eberhard Gross:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **120**. 167 (1922).

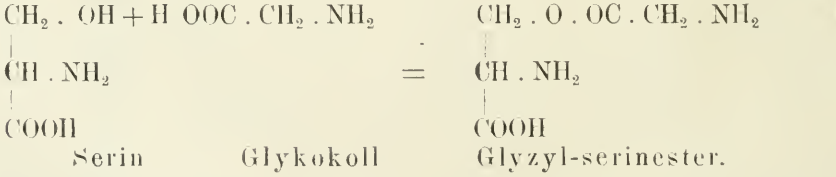


Ein weiteres Protamin, das Sturin, aus Hoden vom Stör, besteht aus ca. 63% Arginin, 8% Lysin und 12% Histidin. Ferner enthält es Alanin und Leuzin. Die Anordnung der Bausteine dürfte die folgende sein.



Man hat auch daran gedacht, daß eine Art von Kern in gewissem Sinne das Zentrum des Eiweißmoleküls bilde, um den herum sich dann die polypeptidartigen Ketten gruppieren. Für die Annahme, daß im Eiweiß nicht einfach eine lange Kette von Aminosäuren enthalten ist, spricht manches. Einmal deuten viele Beobachtungen auf eine größere Anzahl von Karboxyl- und Aminogruppen hin. Stellt man sich vor, daß das Eiweißmolekül eine fortlaufende Kette von säureamidartig verknüpften Bausteinen darstellt, dann muß man schon annehmen, daß die freien Amino- und Karboxylgruppen hauptsächlich durch die Diamino- bzw. Dikarbonsäuren bedingt sind. Wir können unter der gemachten Voraussetzung das Eiweißmolekül einfach als ein sehr hochmolekulares Polypeptid auffassen. Das Studium eines synthetisch bereiteten, aus möglichst allen bekannten Aminosäuren aufgebauten Polypeptids wird zunächst am sichersten entscheiden können, ob seine Eigenschaften völlig mit denen der Proteine übereinstimmen. Vor allem wird es interessant sein, festzustellen, ob ein so hochmolekulares Polypeptid von Pepsinsalzsäure, dem proteolytischen Ferment des Magensaftes, gespalten wird. Dieses greift, wie wir gleich erfahren werden, Eiweiß an. Es entstehen zum Teil ganz einfache Abbaustufen vom Charakter der Polypeptide, die nur wenige Bausteine enthalten. Es werden jedoch keine Aminosäuren abgespalten. Trypsin dagegen, das proteolytische Ferment des Pankreassaftes, setzt frühzeitig solche in Freiheit. Das letztere Ferment zerlegt auch synthetisch bereitete Polypeptide unter Abspaltung von Aminosäuren. Alle bisherigen Erfahrungen zeigen, daß die in den Polypeptiden vereinigten Aminosäureketten, wie schon erwähnt, nicht an einer beliebigen Stelle durchbrochen werden, sondern es löst sich das am Anfang oder Ende der Kette stehende Glied ab. Pepsinsalzsäure hat keines der bis jetzt untersuchten Polypeptide gespalten.

Diese Beobachtung läßt sich verschieden deuten. Es wäre denkbar, daß das Eiweißmolekül aus einer ganzen Anzahl von Polypeptidketten zusammengesetzt ist, die unter sich in einer unbekannten Art — vielleicht unter Vermittlung von Oxysäuren esterartig — zusammengefügt sind.



Serin Glykokoll Glyzyl-serinester.

Das Pepsin vermag vielleicht diese Art von Verbindungen zu lösen, während Trypsin die säureamidartige Verkettung spaltet. Doch spricht gegen eine solche Annahme, daß das Pepsin zu ganz einfachen Abbaustufen führt. Es ist kaum anzunehmen, daß die esterartige Bindung von Aminosäuren sich im Eiweißmolekül oft wiederholt. Es müßten denn weitere, noch unbekannte Oxysäuren am Aufbau der Proteine beteiligt sein. Oder man müßte schon annehmen, daß außer der säureamid- und esterartigen Verkettung der Aminosäuren noch andere Arten von Bindungen zwischen den einzelnen Bausteinen des Eiweißmoleküls vorkommen. Es ist jedoch auch ganz gut möglich, daß das Pepsin auf

hochmolekulare Polypeptide eingestellt ist und diese an anderen Stellen angreift, als das Trypsin und den Abbau in anderer Richtung weiterführt. Das Studium hochmolekularer Polypeptide muß hier Klarheit bringen. Ferner wird man alle sonstigen Bindungsmöglichkeiten von Aminosäuren und ferner von Polypeptidketten untereinander bei der Synthese berücksichtigen müssen.

Die bisher dargestellten hochmolekularen Polypeptide enthalten mehrfach die gleiche Aminosäure und insbesondere Glykokoll in unmittelbarer Nachbarschaft. So hat das von *Emil Fischer* dargestellte, aus 18 Aminosäuren bestehende Polypeptid die Zusammensetzung: l-Leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-oktaglyzyl-glyzin. Das von *Emil Abderhalden* und *A. Fodor* gewonnene, aus 19 Bausteinen bestehende Polypeptid ist l-Leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-pentaglyzyl-glyzin. Es ist wohl möglich, daß die Häufung der Glyzinreste im Molekül dem ganzen Bau des Polypeptides einen Charakter gibt, der von den in der Natur vorkommenden Verbindungen abweicht. Die bisherige Beobachtung hat nämlich ergeben, daß man beim Abbau vornehmlich auf Polypeptide trifft, an deren Aufbau verschiedene Aminosäuren beteiligt sind. Vielleicht ergibt ein entsprechend aufgebautes hochmolekulares Polypeptid dem Pepsin gegenüber ein anderes Verhalten. Erst, wenn alle diese Fragen entschieden sind, wird es möglich sein, etwas über die besondere Struktur der Proteine auszusagen. Vorläufig müssen wir uns mit dem allgemeinen Bauplane begnügen.

Die Zahl der aus den bis jetzt bekannten Aminosäuren darstellbaren Polypeptide ist, wie auf S. 367 dargestellt wurde, eine außerordentlich große. Milliarden und aber Milliarden verschiedenartiger Kombinationen sind möglich. Dazu kommt dann noch, daß sich die Proteine wohl nie in den Zellen in reinem Zustande finden. Es handelt sich sicher immer um Gemische verschiedener Eiweißstoffe. Die Art des Gemisches und der Mischung selbst kann dem ganzen Produkte ein besonderes Gepräge geben. Wenn betont wird, daß jeder Art von Organismen besondere Eiweißstoffe zukommen, und behauptet wird, daß innerhalb eines bestimmten Organismus jede Zellenart ein eigenartiges Proteingemisch besitzt und schließlich sogar von individuell verschiedenen Eiweißstoffen gesprochen wird, so ist man geneigt, eine so weitgehende Spezialisierung der einzelnen Proteine für unmöglich zu halten. Überlegt man sich jedoch, daß einmal durch die Art der Reihenfolge, durch die Mengenverhältnisse, in denen die einzelnen Aminosäuren sich finden, und ferner vielleicht noch durch besondere Feinheiten der Struktur unbekannter Art die angegebene Anzahl von verschiedenen Polypeptiden noch in ganz unübersehbarer Weise gesteigert werden kann, dann rückt die erwähnte Vorstellung von arteigenen, organeigenen und gar individueneigenen Proteinen durchaus in den Bereich der Möglichkeit. Dazu kommt noch, wie schon erwähnt, der besondere Charakter, der durch die Art der Mischung einzelner, verschiedenartiger Proteine dem ganzen Gemenge gegeben werden kann.

Wir besitzen in den Fermenten außerordentlich feine Reagenzien auf Unterschiede in der Zusammensetzung und Struktur von bestimmten Verbindungen. Diese weisen uns schon darauf hin, daß die die verschiedenen Zellen eines bestimmten Organismus aufbauenden Proteine nicht gleichartig

sein können.[1]) Wir kennen Zellfermente, die nur Eiweißstoffe der gleichen Zellart abbauen, in denen sie enthalten sind.[2]) Es scheint nach neuen Erfahrungen, daß die gleichen Organe in der ganzen Tierreihe Proteine aufweisen, die sich sehr ähnlich sind und bei weitem keine so großen Unterschiede unter sich aufweisen, wie z. B. die Organproteine ein und desselben Tieres. Es scheint ein biologisches Gesetz zum Vorschein zu kommen, das zeigt, daß alle Tiere zu gleichen Zwecken ähnliche „funktionsspezifische" Proteine bilden.[3]) Diese Ähnlichkeit braucht nur darauf zu beruhen, daß in bestimmten Eiweißstoffen bestimmte Gruppierungen von Aminosäuren wiederkehren. Dieser Umstand genügt unter Umständen, um zu bewirken, daß ein bestimmtes Ferment den Abbau dieser Verbindungen eröffnen kann. Selbstverständlich kann trotzdem das Organeiweiß jeder Tierart einen artspezifischen Charakter haben. Die Art der Mischung der einzelnen Zellproteine kann dem Zelleiweiß ein so spezifisches Gepräge geben, daß es sich scharf von jedem anderen Zellproteingemisch unterscheidet, und doch kann eine Komponente in der ganzen Tierreihe wiederkehren. Das Ferment, das auf diese besondere Eiweißart einwirken kann, macht uns auf diese, sonst gar nicht in Erscheinung tretende Anordnung bestimmter Atomgruppen aufmerksam.

---

[1]) Vgl. Vorlesung XXV.

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Die *Abderhalden*sche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer. Berlin 1922.

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Münchener med. Wochenschr. **60**. 2385 (1913).

Vorlesung XX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

4.

Eigenschaften der Eiweißstoffe. Ihre Einteilung, Zusammensetzung und ihr Vorkommen.

Bei den Kohlehydraten stellten wir fest, daß wir die Struktur und auch die Konfiguration der Monosaccharide kennen. Ferner erkannten wir, daß in den Disacchariden zwei Moleküle von Monosacchariden unter Wasserabspaltung vereinigt sind. Aus dem Verhalten der einzelnen Disaccharide gegenüber Metalloxyden in alkalischer Lösung und aus anderen Reaktionen ließ sich erschließen, ob die Aldehyd- bzw. Ketongruppe in reaktionsfähigem Zustande im Molekül enthalten ist oder aber, ob diese Gruppen besetzt oder sonstwie „verdeckt" sind. In der Folge gelang es, für bestimmte Disaccharide Konstitutionsformeln zu entwerfen, die zwar noch nicht durch die Synthese bestätigt, jedoch mit den ganzen Eigenschaften der betreffenden Verbindungen übereinstimmen. Die höheren Polysaccharide, die Tri- und Tetrasaccharide usw. vermochten wir nur noch durch die Zahl und Art der Bausteine zu charakterisieren. Dazu kommen dann noch besondere Eigenschaften. Dann verlor sich mit dem Aufsteigen in der Reihe der zusammengesetzten Kohlehydrate die auf Grund der Kenntnis der Zahl und Art der Bausteine gewählte Nomenklatur immer mehr. Wir standen schließlich einem Gemisch von allen möglichen Abbaustufen aus hochmolekularen Kohlehydraten gegenüber, das wir ganz allgemein als Dextrine bezeichneten. Wir nehmen an, daß es aus zahlreichen Polysacchariden besteht, die einzeln eine bestimmte Anzahl von Bausteinen aufweisen. Einzelne Dextrine sind als Polysaccharide von bestimmter Zusammensetzung erkannt.[1]) Sie scheiden aus der Gruppe der unbekannten Bestandteile der Dextrine aus. Auf diese Verbindungen folgen dann die hochmolekularen, kolloiden Polysaccharide, wie die Stärke, das Glykogen und ferner die Zellulose. Auch diese Verbindungen tragen den Namen Polysaccharide. Er sagt nur aus, daß „viele", aber nicht, wie viele Monosaccharide am Aufbau eines bestimmten Kohlehydrates beteiligt sind. Ist die Anzahl der Bausteine bekannt, dann tritt an die Stelle der Silbe „Poly" die entsprechende Zahl. Über die Struktur der Polysaccharide sagt der Name gar nichts aus.

[1]) Vgl. S. 59.

Bei den Proteinen lernten wir zunächst die Bausteine, die Aminosäuren, kennen. Über die Struktur der Monopeptide sind wir vollständig unterrichtet. Dagegen ist die Frage der Konfiguration der einzelnen Verbindungen eine zum Teil noch offene.[1]) Der Umstand, daß bei der Umwandlung der einen Verbindung in eine andere sich Veränderungen in der Konfiguration vollziehen können, erschwert das Studium der Beziehungen der feineren Struktur der einzelnen Aminosäuren zueinander und vor allem die Feststellung des Zusammenhanges der Konfiguration einzelner Aminosäuren mit derjenigen anderer Verbindungen, wie insbesondere der Kohlehydrate. Es sei in dieser Beziehung daran erinnert, daß z. B. d-Alanin bei der Einwirkung von Nitrosylbromid nicht d-Brompropionsäure, sondern l-Brompropionsäure liefert.[2]) Bekannt, wie schon S. 316 dargestellt, ist die Konfiguration der d-α-Aminopropionsäure und damit der in β-Stellung substituierten, von ihr sich ableitenden Verbindungen.

Stehen somit unsere Kenntnisse, was die Konfiguration anbetrifft, bei den Aminosäuren augenblicklich noch hinter denen der Monosaccharide zurück, so sind wir auf der anderen Seite bei jenen Verbindungen der Eiweißreihe viel besser über die Struktur unterrichtet, die aus mehreren Aminosäuren bestehen. Wir wissen, daß im Eiweißmolekül die Aminosäuren säureamidartig miteinander verknüpft sind. Es bleibt dabei offen, ob nicht daneben auch noch andere Bindungsarten sich finden. Mit dem Namen Polypeptid verbinden wir die Vorstellung einer ganz bestimmten Struktur. Auch bei den Proteinen kennen wir ein Gemisch von Abbaustufen, das noch nicht völlig entwirrt werden konnte. Es sind dies die Peptone. Es ließen sich aus manchen Peptongemischen einzelne Polypeptide abscheiden. Wir haben die Peptone bereits als ein Gemisch von zahlreichen Produkten geschildert, die einerseits dem Eiweiß und andererseits den Aminosäuren nahestehen. Sie lösen sich in Wasser, diffundieren durch Dialysiermembrane, geben die Biuretreaktion und ferner jene Farbreaktionen, die an das Vorhandensein bestimmter Bausteine geknüpft sind. Fehlen diese, dann ergeben die betreffenden Peptone auch die entsprechende Bausteinfarbreaktion nicht. Mit Triketohydrindenhydrat geben die Peptone, wie die Polypeptide und Aminosäuren Blaufärbung. Steigen wir noch weiter empor, dann gelangen wir zu den Eiweißstoffen. Sie sind nur im kolloiden Zustand bekannt. Eine große Anzahl von ihren Eigenschaften hängt mit diesem zusammen. Wir wollen sie hier nur streifen. Ein volles Verständnis des Verhaltens der Proteine unter verschiedenen Bedingungen wird erst möglich sein, wenn wir einerseits das Verhalten gelöster Stoffe und andrerseits die Grundeigenschaften der Kolloide erörtert haben werden.[3]) Aus diesem Grunde wollen wir die Besprechung der physikalischen Eigenschaften der Proteine einstweilen zurückstellen.

Wir haben die Proteine als kolloide, aus Aminosäuren zusammengesetzte Verbindungen charakterisiert. Sie geben bestimmte Farbreaktionen. Keine davon ist für die Eiweißsubstanz als solche charakteristisch. Die Proteine geben, wie die

[1]) Vgl. hierzu S. 316 ff.
[2]) Vgl. S. 362.
[3]) Vgl. Band 2, Vorlesungen V und folgende.

Peptone, mit Alkali und verdünnter Kupfersulfatlösung eine violettrote bis violettblaue Färbung. Schon einzelne Tripeptide geben die Biuretreaktion. Offenbar ist sie von der Struktur der Verbindungen abhängig und ferner müssen mehrere Aminosäuren säureamidartig miteinander verknüpft sein. Zwei Aminosäuren genügen noch nicht. Die Proteine geben mit Triketohydrindenhydrat Blaufärbung. Diese Reaktion haben sie mit fast allen Abbaustufen der Eiweißstoffe bis herunter zu den Aminosäuren gemein. Nur bestimmte aussalzbare Peptone geben keine Farbreaktion. Wahrscheinlich liegt irgend eine anhydridartige Bindung innerhalb des Moleküls vor. Triketohydrindenhydrat reagiert ganz allgemein mit Verbindungen, die in α-Stellung zum Karboxyl eine Aminogruppe tragen.[1])

Die nun folgenden Farbreaktionen sind auch nicht typisch für Eiweiß, ja sie können teilweise oder auch vollständig fehlen. Sie sind nämlich alle dadurch charakterisiert, daß sie von der Anwesenheit bestimmter Aminosäuren abhängig sind. Fehlt einem Protein ein solcher Baustein, dann fällt die diesem zukommende Reaktion negativ aus. Trotzdem kann die Verbindung ein echter Eiweißkörper sein.

Geben Proteine die Xanthoproteinreaktion, dann deutet dies ganz allgemein an, daß sie aromatische Bausteine enthalten. Es können Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Oxytryptophan vorliegen.

Erhält man mit *Millons* Reagens eine rote Färbung, dann beweist dies, daß der betreffende Eiweißkörper Tyrosin besitzt. Wir können noch den weiteren Schluß ziehen, daß die Oxy-Gruppe des Tyrosins unbesetzt ist, denn es fällt die Reaktion mit Tyrosin, dessen Hydroxyl z. B. mit dem Naphtalinsulforest[2]) verknüpft ist, negativ aus. Der Schluß, daß der positive Ausfall der Reaktion mit *Millons* Reagens die Anwesenheit von Tyrosin im Eiweißmolekül beweist, ist nur deshalb zulässig, weil wir keine andere Aminosäure kennen, die diese Art von Rotfärbung gibt.[3])

Unterschichten wir eine Eiweißlösung, die wir mit einer Lösung von Glyoxylsäure vermischt haben, mit konzentrierter Schwefelsäure, dann erhalten wir an der Berührungsstelle beider Schichten einen violetten Ring — vorausgesetzt, daß das untersuchte Protein Tryptophan enthält. Die Bromreaktion auf diese Aminosäure fällt natürlich negativ aus, weil sie nur mit der freien Aminosäure eintritt.

Erhalten wir beim Kochen eines Eiweißes mit Alkali und Bleiazetat Abscheidung von Bleisulfid — grauschwarzer Niederschlag —, dann wissen wir, daß ein zystinhaltiges Produkt vorliegt.

Aus der Feststellung, daß diese Farbreaktionen charakteristisch für bestimmte Bausteine und nicht für Eiweiß selbst sind, ergibt sich ganz von selbst, daß wir die Eiweißkörper nicht durch sie kennzeichnen können. Es bleibt als Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Peptonen in der Hauptsache nur ihr kolloider Charakter. Dieser dürfte einmal dadurch bedingt sein, daß die Proteine hochmolekulare Verbindungen darstellen.

[1]) Auch andere Verbindungen geben mit Triketohydrindenhydrat unter geeigneten Bedingungen Blaufärbung. Ihr Auftreten genügt für sich allein nicht, um auf Eiweiß und seine Abbaustufen zu schließen.

[2]) Vgl. S. 370.

[3]) Oxytryptophan gibt auch eine Färbung mit *Millons* Reagens, doch zeigt sie ein anderes Rot.

Es ist jedoch auch möglich, daß Besonderheiten in der Struktur mit maßgebend sind.

Die Eiweißkörper lassen sich aus ihren scheinbaren Lösungen auf ganz verschiedene Arten abtrennen. Die Hitzekoagulation[1]) haben wir schon erwähnt. Die Proteine fallen auf Zusatz von Salzen der Schwermetalle. Besonders oft sind Eisenchlorid, Eisenazetat, Kupfersulfat und -azetat, Bleiazetat, Zink- und Uranylazetat zur Abscheidung von Proteinen verwendet worden. Ferner lassen sich die Eiweißstoffe mittels der sog. Alkaloidreagenzien ausfällen. Sie fallen mit Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure. Auch mit Gerbsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure, Ferrozyanwasserstoffsäure erhält man Fällungen. Unterschichtet man eine Eiweißlösung sehr vorsichtig mit konzentrierter Salpetersäure in der Kälte, dann tritt an der Berührungsstelle beider Schichten ein grauweißer Ring auf.[2]) Diese Eiweißprobe ist sehr empfindlich. Endlich fallen die meisten Eiweißkörper auf Zusatz von Alkohol. Einige davon sind allerdings in ihm löslich.

Mit Hilfe dieser Fällungen kann man wohl Eiweiß als solches abscheiden und erkennen, dagegen sind die erwähnten Methoden in den meisten Fällen ungeeignet, um Gemische verschiedener Proteine zu trennen. Die einzige Methode, die bis jetzt mit Erfolg zur Darstellung von Proteinen Verwendung gefunden hat, ist die von *Kühne*[3]) eingeführte und dann namentlich von *Hofmeister*[4]) und seinen Schülern[5]) und später von *Osborne*[6]) ausgearbeitete Methode des Aussalzens. Es sind verschiedene Salze zur Fällung angewandt worden. Bevorzugt sind Ammonsulfat und Zinksulfat. Auch Kochsalz, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat finden Verwendung. Die Erfahrung hat gezeigt, daß bestimmte Eiweißsubstanzen für ein bestimmtes Salz eine bestimmte Fällungsgrenze besitzen. Es kommt nicht nur auf die Konzentration der Salzlösung an. Die Aussalzbarkeit eines Proteins ist vielmehr auch von der absoluten Menge des aussalzenden Salzes und derjenigen des auszusalzenden Eiweißes abhängig. Die Fällungsgrenze einer Eiweißsubstanz läßt sich, wie folgt, bestimmen. Man fügt zu der Lösung eines bestimmten Proteins ganz allmählich eine konzentrierte Lösung eines bestimmten Salzes. Man beobachtet, daß nach Zusatz einer bestimmten Menge der Salzlösung eine Trübung erscheint. Es ist dies die untere Fällungsgrenze für das betreffende Protein und die angewandte Art Salzlösung. Nun fährt man mit dem Zusatz der Salzlösung fort, bis keine Fällung mehr erfolgt. Es ist dann die obere Fällungsgrenze erreicht. Sie gilt wiederum nur für das betreffende Protein und das verwendete Salz. Hat

[1]) Vgl. hierzu *S. P. L. Sörensen* und *E. Jürgensen:* Biochem. Zeitschr. **31**. 397 (1911). Hier findet sich weitere Literatur.

[2]) *Heller*sche Probe.

[3]) *W. Kühne:* Verh. des Heidelberger naturhist.-med. Vereins. N. F. **3**. 286 (1885). — *A. Heynsius: Pflügers* Arch. **34**. 530 (1884); Zeitschr. f. Biol. **29**. 1 (1892).

[4]) *F. Hofmeister:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **24**. 247 (1887); **25**. 1 (1888).

[5]) *W. Pauli: Hofmeisters* Beitr. **3**. 225 (1902).

[6]) *T. B. Osborne* und *J. F. Harris:* Amer. Journ. of Physiol. **93**. 436 (1905); Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**. 537 (1903). — Vgl. auch Handb. der Biochem. Arbeitsmethoden. **2**. 270—420 (1910). (Bearbeitet von *Thomas B. Osborne, Fr. N. Schulz* und *Franz Samuely.*) Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1910. — Vgl. ferner *Hugo Wiener:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**. 29 (1911).

man ein Gemisch verschiedener Proteine zu trennen, dann beobachtet man oft, daß nach Erreichung der oberen Fällungsgrenze bei weiterem Zusatz der Salzlösung keine Ausflockung mehr erfolgt. Erst nach einer bedeutend höheren Konzentration der Salzlösung in der Eiweißlösung erscheint wieder eine Trübung. Es ist die untere Fällungsgrenze eines anderen Proteins erreicht. Um sie erkennen zu können, entfernt man das zuerst ausgefallene Protein durch Filtration und gibt dann zum Filtrat weiter Salzlösung hinzu. Ist für das zweite Protein die obere Fällungsgrenze erreicht, dann wird wieder filtriert und versucht, im Filtrat weitere Eiweißstoffe auszusalzen, falls dieses noch solche enthält. Die Salzlösungen werden kalt gesättigt und ganz neutral verwendet.

Mit Hilfe dieser Methodik ist es gelungen, aus Pflanzen und Tieren eine sehr große Anzahl von Proteinen abzutrennen. Die so gewonnenen Eiweißstoffe bilden das Ausgangsmaterial der Studien über diese Klasse von Verbindungen. Außerdem stehen uns noch zahlreiche Eiweißsubstanzen zur Verfügung, die in der Natur in festem Zustande vorkommen. Es sind dies Proteine, die in der Tierwelt in gewissem Sinne die Zellulose und die dieser verwandten Kohlehydrate in ihren Funktionen vertreten. Wie diese Polysaccharide der Pflanzenwelt als Abgrenzung von Zellen und Geweben und als Stütze dienen, so finden wir im tierischen Organismus zahlreiche Gebilde, die mechanischen Funktionen dienen und ganz aus Eiweiß aufgebaut sind. Diese Gruppe von Proteinen läßt sich im einzelnen Falle nur sehr schwer in einzelne Bestandteile auflösen, ohne daß sekundäre Veränderungen, wie Hydrolyse usw., eintreten. Infolgedessen hat man diese Produkte meist direkt als Ausgangsmaterial benutzt, ohne eine Reinigung zu versuchen. Hierher gehören die elastischen Fasern, die Keratinarten, die Seide, das Spongin usw.

Wenn wir uns ein Urteil über die Zusammensetzung einer Verbindung und vor allem auch über ihre Struktur bilden wollen, dann müssen wir in erster Linie genau wissen, ob das Ausgangsmaterial einheitlich ist. Erst dann können wir den Resultaten der Abbauversuche eine bestimmte Bedeutung zuerteilen und auf ihnen weiterbauen. Sobald es uns gelingt, einen Körper in Kristallform zu bringen, ist die Möglichkeit gegeben, ihn zu reinigen. Bei amorphen Körpern ist es außerordentlich schwer, den Beweiß zu erbringen, daß sie chemisch einheitlich sind. Es ist in diesen Fällen die Darstellung zahlreicher Derivate, Salze usw. notwendig, um zu erfahren, ob das Ausgangsmaterial rein ist. Handelt es sich um kolloide Verbindungen, dann stellen sich der Reinigung oft fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Der kolloide Zustand ist nämlich durch die Eigenschaft, alle möglichen Stoffe aufzunehmen, zu adsorbieren, ausgezeichnet.

Wie steht es nun mit den Eiweißstoffen? Dürfen wir die Proteine als chemisch einheitliche Verbindungen ansehen? Oder bedeutet der Name Protein = Eiweiß nur einen Sammelbegriff für eine Klasse von einander nahestehenden Verbindungen, wie etwa der Name Stärke mehrere Verbindungen, wie Amylopektin und Amylose[1]), zusammenfaßt? Diese Fragen sind außerordentlich schwer zu beantworten. Es ist erst in neuester Zeit mit allen Methoden der modernen physikalisch-

[1]) Vgl. S. 58.

chemischen Methodik versucht worden, den Beweis zu führen, daß kristallisiertes Eieralbumin chemisch einheitlich ist.[1]) Bei so kompliziert gebauten Verbindungen läßt sich eine sichere Unterscheidung zwischen konstanten Gemischen und einheitlichen einfachen Produkten nach dem jetzigen Stand unserer Methoden wohl kaum durchführen. Die gebräuchlichen Methoden der Darstellung der Proteine ergeben keine Gewähr für ihre Reinheit. Wir können uns wohl vorstellen, daß eine ganze Anzahl von Proteinen die gleichen Fällungsgrenzen aufweisen. Ferner handelt es sich bei dem Aussalzen nicht um das Fällen eines bestimmten Proteins bei einer ganz bestimmten Salzkonzentration, sondern wir fällen von einem bestimmten Grad der Sättigung an, bis nichts mehr ausfloekt, d. h. bis die obere Sättigungsgrenze erreicht ist. Es ist wohl möglich, daß mehrere Proteine innerhalb der unteren und oberen Sättigungsgrenze der beobachteten scheinbar einheitlichen Fällung ihre beiden Sättigungsgrenzen haben. Dazu kommt noch, daß die Erfahrung beim Arbeiten von Gemischen zeigt, daß die einzelnen Komponenten sich in ihren Eigenschaften oft stark beeinflussen. Selbst kristallisierende Verbindungen sind oft erst auf vielen Umwegen von Beimengungen zu trennen. Sollte es wirklich möglich sein, durch einfaches Aussalzen aus einem Gemisch von hochmolekularen Verbindungen chemisch einheitliche Körper abzuscheiden? Eine solche Annahme hat sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Sie läßt sich direkt prüfen, indem man Polypeptide, die mit Ammonsulfat aussalzbar sind, mischt und dann feststellt, ob noch für jedes Polypeptid die gleichen Sättigungsgrenzen, wie zuvor bei der einzelnen Verbindung vorhanden sind, und damit die Möglichkeit einer Trennung gegeben ist.

Es entspricht auf alle Fälle eher den Tatsachen, wenn wir den Namen Protein vorläufig als einen biologischen Sammelbegriff für hochmolekulare, kolloide, aus Aminosäuren zusammengesetzte Verbindungen bezeichnen und hervorheben, daß die bisherigen Methoden wohl gestatten, unter Innehaltung der empirisch gefundenen Bedingungen immer wieder die gleiche Gruppe von Eiweißstoffen zu isolieren, daß hingegen zurzeit für keinen Vertreter der Proteine der Beweis geführt ist, daß er chemisch einheitlich ist. Es ist möglich, daß einheitliche Proteine isoliert sind, es ist auch denkbar, daß manche davon aus ganz wenigen Komponenten bestehen, es muß jedoch auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß jedes einzelne der bis jetzt isolierten Proteine aus einer größeren Anzahl nahe verwandter Produkte besteht.

Wir sind nicht imstande, zur Isolierung der Proteine prinzipiell verschiedene Methoden sich folgen zu lassen. In den meisten Fällen wird ein und dasselbe Verfahren wiederholt angewendet. Wir salzen ein Protein aus, bringen es wieder in Lösung und fällen wieder. Erhalten wir nun bei mehrfacher Wiederholung der Aussalzung verschiedene Fraktionen, so könnte man vermuten, daß es geglückt sei, eine gewisse Reinigung zu erzielen. In manchen Fällen mag das auch richtig sein, doch dürfen wir nie außer acht lassen, daß die Eiweißstoffe Kolloide mit allen ihren Eigenschaften darstellen. Vor allem stören die Zustandsänderungen der kolloiden Proteine die Beurteilung der sogenannten Reinigung eines Proteins außer-

[1]) Vgl. *S. P. L. Sörensen* und *Marg. Höyrup:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **103**, 15 (1908); **103**, 267 (1918). — *S. P. L. Sörensen:* Ebenda. **103**, 211 (1918); **106**, 1 (1919).

ordentlich. Schon beim Aussalzen zeigen manche Proteine Änderungen ihres Zustandes. Wir bezeichnen bei Kolloiden den scheinbar gelösten Zustand als Sol (Solutio, Lösung), den festen als Gel (abgeleitet von Gelatine). Der erstere Zustand kann in den letzteren durch alle möglichen Zwischenstufen übergehen und umgekehrt. In diesem Falle sprechen wir von einer reversiblen Zustandsänderung. Es tritt jedoch auch der Fall ein, daß der einmal erreichte Gelzustand beibehalten wird. Er ist irreversibel geworden. Die Eigenschaften eines Kolloids sind in hohem Maße von dem augenblicklichen Zustand und vor allem auch von den vorhandenen Bedingungen abhängig. Wir können uns wohl vorstellen, daß ein bestimmtes Protein sich bei wiederholtem Aussalzen einzig und allein deshalb fraktionieren läßt, weil das Fällen und Auflösen Zustandsänderungen bewirkt, die die Eigenschaften einzelner Teile des Proteins stark beeinflussen. Diese Bemerkungen sollen nur andeuten, vor welchen Schwierigkeiten wir stehen, wenn wir die Frage beantworten und experimentell beweisen sollen, ob es unter den isolierten Proteinen chemisch einheitliche Individuen gibt.

Wir haben schon früher erwähnt, daß in der Natur scheinbar gelöste, halbfeste und feste Proteine vorkommen. Die ersteren lassen sich nur so lange isolieren, als sie ihren genuinen Zustand beibehalten oder in diesen wieder zurückgebracht werden können. Ist der Zustand eines Proteins irreversibel verändert, dann ist jede Möglichkeit seiner Reinigung im Sinne einer Abtrennung etwa beigemengter Eiweißstoffe ausgeschlossen. So ist ein Eiweißkörper, der durch die Hitze koaguliert worden ist, in seinen ganzen Eigenschaften so verändert, daß er in den meisten Fällen von anderen auf die gleiche Weise gewonnenen Proteinen nicht mehr durch seine Löslichkeit, seine Fällbarkeit usw. unterschieden werden kann, obwohl die einzelnen Proteine im genuinen Zustand ganz verschieden waren. Man hat diese Überführung genuiner Eiweißstoffe in den irreversiblen, festen Zustand auch Denaturierung genannt, um anzudeuten, daß die Eigenschaften des Ausgangsmaterials verloren gegangen sind. Eine besondere Art der Gelbildung stellt die Gerinnung dar. Wir werden bei der Besprechung des Blutes erfahren, daß dieses unter bestimmten Bedingungen gerinnt. Es ist ein vorher gelöster Eiweißkörper, der ausfällt. Auch die Totenstarre ist auf die Gerinnung von Eiweiß zurückgeführt worden. Ferner läßt sich die Milchgerinnung auf die Umwandlung eines Proteins zurückführen. Wir werden auf diese biologisch wichtigen Gerinnungsvorgänge noch zurückkommen.

Fassen wir das Ergebnis der bisherigen Bemühungen, Eiweißstoffe als chemische Individuen abzutrennen, zusammen, dann ergibt sich, daß dieses Ziel nicht erreicht worden ist[1]), oder besser ausgedrückt, wir besitzen zurzeit keine Kriterien dafür, ob die Reindarstellung von Eiweißstoffen gelungen ist. Dagegen haben Forscher, wie *Kühne, Hofmeister, Osborne,* Methoden ausgearbeitet, die es uns ermöglichen, aus den einzelnen Ausgangsmaterialien immer wieder die gleiche Eiweißart zu erhalten.[2]) Es ist gelungen, eine große Anzahl von Proteinen so zu charakterisieren, daß

[1]) Vgl. auch hierzu *Friedrich Obermayer* und *Robert Willheim:* Biochem. Zeitschr. 38. 311 (1912); 50. 369 (1913).

[2]) Vgl. die Literatur zu diesen Problemen bei *O. Cohnheim:* Chemie der Eiweißkörper, l. c. S. 307.

eine Einteilung der verschiedenartigen Eiweißsubstanzen möglich geworden ist. Sie ist auch heute noch maßgebend.

Ehe wir auf die Besprechung des Vorkommens und der wichtigsten Eigenschaften der einzelnen Proteinarten eingehen, müssen wir noch der interessanten Beobachtung gedenken, daß es gelungen ist, eine ganze Anzahl von Proteinen in kristallisiertem Zustande abzuscheiden.[1]) Dieser Befund erweckte große Hoffnungen. Das Problem der Gewinnung einheitlicher Proteine erschien gelöst. Die genauere Betrachtung der Eigenschaften der Eiweißkristalle zeigte jedoch bald, daß das Kristallisationsvermögen an und für sich keine Gewähr für die Einheitlichkeit der gewonnenen Produkte ergibt. Es ist nämlich gelungen, den Beweis zu führen, daß Eiweißkristalle, ohne in ihrer Form Änderungen zu zeigen, andere Kolloide aufnehmen können. Eieralbumin kann z. B. muzinartige, an Glukosamin reiche Proteine enthalten und doch kristallisieren.[2]) Unter geeigneten Bedingungen läßt sich jedoch ein solches Eiweiß reinigen[3]), und man gewinnt dann wieder die gleichen Kristalle, die jedoch bei der vollständigen Hydrolyse weniger Glukosamin ergeben als die erste Kristallisation. Ferner läßt sich Hämoglobin, ein zusammengesetzter Eiweißkörper, mit anderen Proteinen zusammen zur Kristallisation bringen.[4]) Endlich hat *Zsigmondy*[5]) auf ein eigentümliches Verhalten der kolloiden Goldlösung bei Anwesenheit von Eiweiß aufmerksam gemacht. Eine reine Goldlösung wird durch Zusatz von Elektrolyten, z. B. von Kochsalz, ausgeflockt. Ist dagegen Eiweiß zugegen, so bleibt die Fällung aus. Die Eiweißstoffe schützen gleichsam das kolloide Gold. *Fr. N. Schulz* und *Zsigmondy*[6]) haben nun nachgewiesen, daß die Fähigkeit der Eiweißstoffe, das kolloide Gold vor dem Ausfallen zu schützen, sich für jeden Eiweißkörper zahlenmäßig ausdrücken läßt. Globulin vermag z. B. unter bestimmten Bedingungen ungefähr die 20fache Gewichtsmenge Gold zu schützen. Wird eine Eiweißlösung, die mit Goldlösung gemischt ist, gefällt, so fällt das Gold mit. Man erhält einen homogenen, roten Niederschlag. Löst man das Globulin wieder auf, so geht auch das Gold wieder in Lösung. Es ist klar, daß in diesem Falle sehr leicht eine Verbindung zwischen Gold und Eiweiß vorgetäuscht werden könnte. Es ist von großem Interesse, daß auch kristallisiertes Eieralbumin Gold aufnimmt und mit diesem sich umkristallisieren läßt. Auch Kupfer, Eisen, Kalziumoxyd etc. können von Eiweiß in kolloider Lösung gehalten werden.

Sind wir zurzeit auch nicht imstande, das Kristallisationsvermögen einiger Eiweißarten allein als Beweis für ihre chemische Einheitlichkeit anzuführen, so ist doch diese Eigenschaft von allergrößter Bedeutung für die Reinigung von Proteinen geworden. Die erhaltenen Kristalle

---

[1]) Vgl. die Literatur bei *Fr. N. Schulz:* Die Kristallisation von Eiweißstoffen und ihre Bedeutung für die Eiweißchemie. Gustav Fischer. Jena 1901; ferner in Handbuch der Biochem. Arbeitsmethoden. 2. 270—346 (1910). (Bearbeitet von *Thomas B. Osborne* und *Fr. N. Schulz.*) Urban & Schwarzenberg. Wien-Berlin 1910.

[2]) *Emil Abderhalden, Peter Bergell* und *Theodor Dörpinghaus:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 530 (1904).

[3]) Vgl. hierzu: *S. P. L. Sörensen* und *Marg. Höyrup:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **103**. 15 (1918).

[4]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 484 (1903).

[5]) *R. Zsigmondy:* Zeitschr. f. analyt. Chemie. **40**. 697 (1901).

[6]) *Fr. N. Schulz* und *R. Zsigmondy: Hofmeisters* Beiträge. **3**. 137 (1902).

lassen sich nämlich umkristallisieren. Hierbei verbleibt immer eine Mutterlauge, die Verunreinigungen enthält. Durch wiederholtes Umkristallisieren läßt sich eine Reinigung erzielen. Allerdings sind wir bei der Umkristallisation mit Ausnahme des Hämoglobins bei ein und demselben Protein auf die gleiche oder doch ganz entsprechende Methode angewiesen. Es wäre vorteilhafter, wenn die gleichen Kristalle unter ganz verschiedenen Bedingungen zu erhalten wären. Bis jetzt waren vor allem drei Methoden erfolgreich. *Hofmeister*[1]) lehrte zuerst, Eieralbuminkristalle darzustellen. Man entfernt zuerst die sogenannten Globuline durch Halbsättigung der Eiweißlösung mit Ammonsulfatlösung. Das Filtrat der Globuline läßt man spontan eindunsten. Sobald die Konzentration der Lösung die untere Fällungsgrenze für das Eieralbumin erreicht hat, beginnt das Protein in Kristallform auszufallen.[2]) *S. P. L. Sörensen*[3]) hat es unternommen, auf breitester Grundlage an Hand des kristallisierten, gereinigten Eiereiweißes seine physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften zu studieren. Es konnte entgegen den bis jetzt herrschenden Anschauungen gezeigt werden, daß die Kristallisation des Eieralbumins einer gewöhnlichen Kristallisation entspricht. Ferner ergab sich, daß das reine Eiereiweiß bis auf einen geringen Phosphorgehalt aschefrei ist.

Auch andere Albumine lassen sich in der gleichen Weise zur Kristallisation bringen. Plasma- bzw. Serumalbumin, Oxyhämoglobin, sowie einige[4]) ihm nahe verwandte Verbindungen, wie das Hämoglobin, das Methämoglobin und ferner das Hämozyanin[5]) kristallisieren besonders schön. Das Oxyhämoglobin läßt sich auf verschiedene Arten zur Kristallisation bringen.[6]) So erhält man z. B. prachtvolle Kristalle, wenn man zu einer Lösung von Oxyhämoglobin vorsichtig in der Kälte Alkohol zufügt. Man kann jedoch auch mit Ammonsulfat Kristalle abscheiden.

Eine weitere Methode zur Darstellung von Eiweißkristallen beruht darauf, daß einige Proteine in 10%iger Kochsalzlösung löslich sind und beim Verdünnen der Lösung in Kristallform ausfallen. Es sind eine ganze Anzahl von Eiweißsubstanzen der Pflanzenwelt auf diesem Wege in Kristallform erhalten worden.[7]) Vor allem sind die sogenannten Edestine kristallisationsfähig.

---

[1]) *Franz Hofmeister:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 165 (1889); **16**. 187 (1891). — Vgl. ferner *F. G. Hopkins* und *S. N. Pinkus:* Journ. of Physiol. **23**. 130 (1898).

[2]) Sehr begünstigt wird die Kristallisation durch Zusatz von Säuren.

[3]) *S. P. L. Sörensen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **103**. 211 (257) 1918); **106**. 1 (1919). — *S. P. L. Sörensen* und *Marg. Höyrup:* Ebenda. **103**. 267 (1918).

[4]) *A. Gürber:* Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg. 143 (1894). — *A. Michel:* Ebenda. **29**. 28 (1895).

[5]) Vgl. *L. Frédéricq:* Arch. de zool. expérim. **7**. 535 (1878). — *M. Henze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 370 (1901); **43**. 290 (1904). — *W. D. Halliburton:* Journ. of. Physiol. **6**. 300 (1885). — *Ernst Philippi:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **104**. 88 (1919).

[6]) Vgl. hierzu *F. L. Hünefeld:* Der Chemismus in der tierischen Oxydation. F. A. Brockhaus. Leipzig 1840. — *B. Reichert:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 197 (1849); 71 (1852). — *F. Hoppe-Seyler:* Mediz.-chem. Untersuchung. **2**. 181 (1867). — *O. Zinoffsky:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 16 (1885). — *G. Hüfner:* Ebenda. **4**. 382 (1880); 8. 366 (1884). — *G. Hüfner* und *J. Otto:* Ebenda. **7**. 65 (1882). — *A. Jäderholm:* Zeitschrift f. Biol. **20**. 419 (1848). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **24**. 545 (1898).

[7]) *O. Maschke:* Zeitschr. f. prakt. Chemie. **74**. 436 (1858). — *O. Schmiedeberg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 205 (1877). — *E. Drechsel:* Zeitschr. f. prakt. Chemie. **19**. 331 (1879). — *Georg Grübler:* Ebenda. **23**. 97 (1881). — Vgl. weitere Literatur bei *Osborne:* Handbuch der Biochem. Arbeitsmethoden l. c. S. 385, Zitat 3.

Eiweißkristalle sind auch wiederholt in der Natur vorgebildet beobachtet worden. Allerdings steht die Identifizierung der beobachteten Kristalle mit Eiweiß oft auf schwachen Füßen! So hat bereits im Jahre 1850 *Th. Hartig*[1]) im Klebermehl kristallinische Gebilde gesehen, die als Aleuronkristalle oder auch als Pflanzenkristalloide bezeichnet worden sind. Die Eiweißnatur dieser Kristalle hat *Radlkofer*[2]) festgestellt. Eiweißkristalle sind ferner namentlich in vielen Samen, wie z. B. in Kürbissamen, Hanfsamen, Rizinussamen und vor allem in der Paranuß beobachtet worden. Ein sehr hübsches Demonstrationsobjekt für derartige Kristallbildungen gibt der zu den Orobancheen gehörende Schmarotzer, die Schuppenwurz[3]), Lathraea squamaria. Sie enthält in den Zellkernen Proteinkristalle.

Sehr leicht kristallisiert ein aus Antiaris-Saft gewonnenes Protein. Es läßt sich mit 0·8%iger Essigsäure in Lösung bringen und scheidet sich bei ihrem Einengen in Kristallen ab.[4])

Auch in tierischen Geweben sind Kristalle offenbar eiweißartiger Natur vereinzelt beobachtet worden. So hat man in den Darmepithelien des Mehlwurms, Tenebrio molitor, sechsseitige Tafeln festgestellt.[5]) *R. List*[6]) gibt an, in den Pigmentzellen der Radialnerven vom Sphaerechinus granularis Rhomboëder und Hexaëder beobachtet zu haben, die Eiweißreaktionen gaben. Auch die in den Eiern von Fischen und Amphibien beobachteten Dotterplättchen, rektanguläre und quadratische Täfelchen, gehören hierher. Auch in den Eiern des Rehs sind derartige Produkte festgestellt worden[7]) und ebenso in den Epithelien des Hodens des Menschen.[8])

Großes Interesse ist von jeher der Frage nach dem Molekulargewicht der Eiweißkörper entgegen gebracht worden.[9]) Man ist auf verschiedenen Wegen vorgegangen. Zunächst kann uns die elementare Zusammensetzung einen Anhaltspunkt geben. Vor allem ist der Schwefelgehalt berücksichtigt worden. Hat ein als „rein" angesehener Eiweißkörper einen Gehalt von 1% an Schwefel, dann muß sein Molekulargewicht 3200mal schwerer sein als dasjenige des Wasserstoffs. Wir erhalten nach dieser Berechnung nur Minimalzahlen, da wir nicht wissen, wieviel Atome Schwefel auf ein Molekül Eiweiß kommen. Der Schwefelgehalt der verschiedenen Eiweißarten ist ein recht verschiedener. Es sind folgende Berechnungen ausgeführt worden[10]):

---

[1]) *Th. Hartig:* Botan. Ztg. Nr. 50. 881 (1850).

[2]) *L. Radlkofer:* Über Kristalle proteinhaltiger Körper pflanzlichen und tierischen Ursprungs. W. Engelmann. Leipzig 1859.

[3]) *A. F. W. Schimper:* Zeitschr. f. Kristallographie. 1880.

[4]) *Y. Kotake* und *F. Knoop:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **75**. 488 (1911). — *H. Kiliani:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **46**. 667 (1913).

[5]) Vgl. *Joh. Frentzel:* Arch. f. mikroskopische Anatomie. **26**. 287. — Berliner entomol. Zeitschr. **26** (1882) und *W. Biedermann: Pflügers* Archiv. **72**. 105 (1898).

[6]) *R. List:* Anat. Anzeiger. **7**. 185 (1897).

[7]) *V. v. Ebner:* Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. zu Wien. **110**. Abt. 3 (1901).

[8]) *Lubarsch: Virchows* Archiv. **145**. 317 u. 362 (1896).

[9]) Vgl. die übersichtliche Zusammenstellung und Besprechung der diese Frage berührenden Literatur bei *Fr. N. Schulz:* Die Größe des Eiweißmoleküls. Gustav Fischer. Jena 1903.

[10]) *Fr. N. Schulz:* l. c. S. 17.

	Schwefel in %	Molekulargewicht (unter der Annahme, daß auf jedes Molekül Eiweiß nur ein Atom Schwefel entfällt)
Oxyhämoglobin (Pferd) . .	0·43	7440
Edestin (kristallisiert) . . .	0·87	3780
Eieralbumin (kristallisiert) .	1·3	2460
Globulin	1·38	2320
Serumalbumin (krist., Pferd) .	1·89	1800

Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß diese Eiweißstoffe nicht nur ein Atom Schwefel pro Molekül enthalten, berechnet *Fr. N. Schulz*[1]) als Molekulargewicht für Serumalbumin 5100, für Eieralbumin 4900, für Oxyhämoglobin 14 800 und für Edestin 7300.[2])

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Bestimmung des Molekulargewichtes geben uns die substituierten Eiweißkörper, vor allem das Oxyhämoglobin. Dieses enthält neben dem Eiweißkörper Globin einen eisenhaltigen Paarling, nämlich das Hämatin. Der Eisengehalt des Oxyhämoglobins aus Pferdeblut beträgt 0·335%, für andere Oxyhämoglobinarten haben die Bestimmungen zum Teil wechselnde Werte — 0·4—0·5% — ergeben. Jedes Hämatinmolekül enthält ein Atom Eisen. Ein Eisengehalt von 0·4—0·5% verlangt ein Molekül von 14 000—11 200, ein Schwefelgehalt von 0·43—0·67% erfordert ein solches von 14 800—9500 und ein Hämatingehalt von 4—5%[3]) ein solches von 14 800—11 800. Neuerdings haben *Hüfner* und *Gansser*[4]) das Molekulargewicht des Oxyhämoglobins direkt bestimmt und gefunden, daß es für Pferdeoxyhämoglobin 15 115 und für Rinderhämoglobin 16 321 beträgt. Wir können als festgestellt betrachten, daß dem Oxyhämoglobin als solchem ein so hohes Molekulargewicht zukommt, dagegen ist es noch fraglich, ob der Eiweißpaarling des Oxyhämoglobins, das Globin, auch ein so gewaltiges Molekül darstellt. Die Annahme, daß auf ein Hämatinmolekül ein Globinmolekül kommt, ist nicht einwandfrei bewiesen. Es spricht manches dafür, daß mehrere Globinmoleküle mit einem Molekül Hämatin gebunden sind. Außerdem ist es sehr fraglich, ob das Globin selbst einheitlich ist. Jedenfalls liegt zurzeit kein zwingender Grund vor, aus dem Molekulargewicht des Oxyhämoglobins einen direkten Schluß auf die Molekulargröße des Globins zu ziehen.

Es ist auch versucht worden, den Gehalt von Eiweißfällungen mittelst Kupfer, Kalzium, Silber usw. an diesen Metallen als Maßstab für die Molekulargewichtsbestimmung zu verwenden.[5])

Es ist schwer zu sagen, ob man salzartige Verbindungen annehmen darf. Neuere Untersuchungen über Kolloide zeigen, wie außerordentlich vorsichtig man in der Beurteilung derartiger „Verbindungen" sein muß. Es können chemische Verbindungen vorliegen, es ist jedoch auch möglich, daß

[1]) *Fr. N. Schulz:* l. c. S. 392.

[2]) Für sorgfältig gereinigtes Eieralbumin wird neuerdings das Molekulargewicht auf 34 000 berechnet. Vgl. *S. P. L. Sörensen, S. A. Christiansen, Marg. Höyrup, S. Goldschmidt* und *S. Palitzsch:* C. r. du Lab. de Carlsberg. **12**. 262 (1917). — Vgl. auch *R. Willstätter* und *E. Waldschmidt-Leitz:* Berichte d. Deutschen Chem. Ges. **54**. 2988 (1921).

[3]) *Fr. N. Schulz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 449 (1898).

[4]) *G. Hüfner* und *E. Gansser:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 209 (1907).

[5]) *E. Harnack:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**. 198 (1881).

es sich um Adsorptionserscheinungen handelt. Schon die Erfahrungen mit den Polypeptiden zeigen, wie vorsichtig man in der Beurteilung von Salzen sein muß. Es kommt ganz auf die Bedingungen an, unter denen man z. B. ein Kupfersalz darstellt. Man erhält bald „normale", bald ganz anormal zusammengesetzte Verbindungen.[1])

Es lassen sich somit über die Molekulargröße der Proteine vorläufig keine ganz sichergestellten Angaben machen.[2]) Wahrscheinlich zeigen die einzelnen Eiweißstoffe untereinander auch in dieser Hinsicht große Unterschiede.

Vielleicht wird es später möglich sein, das Molekulargewicht bestimmter Eiweißstoffe auf Grund der bei der vollständigen Hydrolyse aufgefundenen Aminosäuren festzustellen. Allerdings setzt auch diese Methode voraus, daß das Ausgangsmaterial ganz einheitlich ist.

Wir haben wiederholt hervorgehoben, daß für die Eiweißstoffe das am meisten charakteristische Merkmal ihr Aufbau aus Aminosäuren und ihr kolloider Zustand ist. Die erstere Eigenschaft haben sie mit den Peptonen und Polypeptiden gemein. Der physikalische Zustand trennt sie von ihnen. Bevor wir die Frage der Beteiligung der einzelnen Aminosäure am Aufbau der verschiedenen Proteinarten erörtern, wollen wir die Einteilung der Eiweißstoffe und ihr Vorkommen kurz erörtern.

Zunächst zerfallen die Eiweißstoffe in zwei große Gruppen, je nachdem sie als solche oder gepaart mit einer nicht eiweißartigen Verbindung vorkommen. Man nennt die ersteren einfache Eiweißstoffe oder Proteine und die letzteren zusammengesetzte Eiweißstoffe oder Proteide. Diese Art der Bezeichnung ist nicht ganz klar, denn es ist ganz gut möglich, daß es neben den einfachen Eiweißkörpern auch solche gibt, die aus mehreren Molekülen einfacher Proteine zusammengesetzt sind. Man könnte in diesem Falle von Polyproteinen sprechen. Weniger mißverständlich sind die Bezeichnungen Eiweiß = Protein und Eiweißverbindungen = Proteide.

Die Proteide umfassen zwei Klassen von Verbindungen, die durch die Art der nicht eiweißartigen Komponente scharf charakterisiert sind. Es sind dies die Nukleoproteide und ferner die Farbstoffeiweißverbindungen mit den diesen nahestehenden Verbindungen. Die Nukleoproteide enthalten als nicht zum Eiweiß in Beziehung stehendem Paarling die Nukleinsäuren. Zu den Farbstoffeiweißverbindungen gehört der Blutfarbstoff, das Hämoglobin. Bei ihm findet sich eine eisenhaltige Verbindung — Hämatin genannt — mit einem Eiweiß besonderer Art, dem Globin, verknüpft. Zu dieser Gruppe gehören ferner das Phykoerythrin[3]) und das Phykozyan.[4]) Auch das Hämozyanin ist ein Proteid. Seine Farbstoffkomponente ist noch nicht genau bekannt. Man hat ferner jene Eiweißstoffe, die Phosphor enthalten, zu den Proteiden hinzugerechnet und sie Phosphorproteide genannt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß der Phosphor, soweit die Art seines Vorkommens bekannt geworden ist, in Form von Phosphorsäure zugegen ist. Sie ist

[1]) *P. A. Kober* und *K. Sugiura:* Journ. of Biol. Chem. **10**. 9 (1911); **13**. 1 (1912).

[2]) Unter anderem sei erwähnt, daß *K. Yamakami* [The Biochem. J. **14**. 522 (1920)] für das Kaseinogen ein Molekulargewicht von nur 2000 annimmt.

[3]) Vgl. *H. Molisch:* Botan. Zeitg. 177 (1894).

[4]) *H. Molisch:* Ebenda. 131 (1895).

leicht als solche abspaltbar.[1]) Man könnte vielleicht von Eiweißphosphaten sprechen. Ob der Phosphor ausschließlich in dieser Form in den Eiweißstoffen vorkommt, ist noch unentschieden.

Endlich hat man Glukoproteide unterschieden.[2]) Sie sollen neben Eiweiß ein Kohlehydrat enthalten. Diese Gruppe ist zurzeit noch wenig klargestellt. Wenn wir von Proteiden sprechen, dann stellen wir uns Verbindungen vor, die aus Eiweiß und einem nicht eiweißartigen Paarling bestehen. Sie müssen aus diesen beiden Bruchstücken aufgebaut sein und auch in sie zerlegt werden können. Bei den sogenannten Glukoproteiden steht der Beweis, daß eine Spaltung in ein Kohlehydrat und in Eiweiß möglich ist, noch ganz aus. Vor allem ist es nie gelungen, das Glukosamin aus Muzinen abzuspalten, ohne daß gleichzeitig ein Abbau des Eiweißes eingetreten wäre. Vorläufig spricht nichts gegen die Annahme, daß das Glukosamin am Aufbau des Eiweißmoleküls direkt teilnimmt. In diesem Falle gehören die Glukosamin führenden Eiweißstoffe zu den Proteinen und nicht zu den Proteiden.

Die einfachen Eiweißstoffe, die Proteine, lassen sich in die folgenden Gruppen einteilen:

Albumine. Sie sind sehr verbreitet. Man bezeichnet sie gewöhnlich nach dem Ort ihres Vorkommens. So spricht man von Plasma- bzw. Serumalbumin, von Eieralbumin, von Milchalbumin usw. Die Albumine sind neutrale Eiweißkörper. Sie lösen sich in salzfreiem Wasser. Sie sind auch in verdünnten Salzlösungen, Säuren und Alkalien löslich. Den bisher bekannten Albuminen fehlt das Glykokoll. Die erwähnten drei Albumine sind in Kristallform erhalten worden. Auch im Pflanzenreich finden sich Albumine. Ein solches ist das Leukosin aus Gerste, Roggen und Weizen. Ferner gehören hierhin das Rizin aus der Rizinusbohne und das Legumelin aus Erbsen, Linsen und Wicken.

Globuline. Sie finden sich überall mit den Albuminen zusammen. Sie gehören zu den am meisten verbreiteten Proteinen, die wir kennen. Wir unterscheiden Plasma- bzw. Serumglobulin, Eierglobulin, Milchglobulin usw. Die Globuline sind in Wasser und in verdünnten Säuren unlöslich. Sie lösen sich in verdünnten Alkalien und verdünnten Neutralsalzlösungen. Verdünnt man eine Globulinlösung mit Wasser, dann beobachtet man das Auftreten einer Trübung. Sie deutet an, daß die Globuline ausgefallen sind. Das gleiche erreichen wir, wenn wir z. B. Blutplasma oder -serum der Dialyse gegen destilliertes Wasser unterwerfen. Es diffundieren Salze in die Außenflüssigkeit und damit werden den Globulinen die Bedingungen zur Lösung entzogen. Sie fallen aus, während die Albumine gelöst bleiben. Man kann die Globuline durch Ansäuern ihrer Lösungen fällen. Es genügt schon das Durchleiten von Kohlensäure durch eine Globulinlösung, um sie zur Abscheidung zu bringen. Die Globuline sind sehr empfindlich. Sie werden sehr bald denaturiert und damit unlöslich. Die Globuline sind ihrer ganzen Natur nach Säuren.

---

[1]) Vgl. *R. H. Aders Plimmer* und *W. M. Bayliss:* Journ. of Physiol. **33**. 439 (1906). — *R. H. Aders Plimmer* und *F. H. Scott:* Ebenda. **38**. 247 (1909).

[2]) Die erste Beobachtung über den Gehalt der Muzine an reduzierenden Stoffen stammt von *A. Eichwald; Liebigs* Annalen. **134**. 177 (1865).

Die Globuline enthalten im Gegensatz zu den Albuminen Glykokoll. Es sind zu dieser Gruppe noch einige Proteine hinzugerechnet worden, die in mancher Beziehung ein abweichendes Verhalten gegenüber den eigentlichen Globulinen zeigen. So sind unter pathologischen Verhältnissen im Harn Globulinarten beobachtet worden. Ferner hat man ein Globulin der Muskelzellen mit einem besonderen Namen — Myosin, Myogen — belegt. Endlich sind das Ovomuzin aus Eierklar, das Laktoglobulin aus Milch, das Lentoglobulin aus der Linse, Thyreoglobulin aus der Schilddrüse und der sogenannte *Bence-Jones*sche Eiweißkörper unter die Globuline eingereiht worden. Der letztere Eiweißkörper findet sich im Harn bei bestimmten Erkrankungen, vor allem bei Osteosarkomatose. Er kristallisiert. Dieses Protein ist leicht daran zu erkennen, daß es beim Erhitzen zunächst gerinnt, jedoch bei höherer Temperatur wieder in Lösung geht. Weitere Globuline sind das Perkaglobulin des Rogens von Fischen, das Fibrinogen des Blutes, das bei der Gerinnung das Fibrin liefert.[1]) Zahlreiche Globuline sind in der Pflanzenwelt, besonders in den Samen aufgefunden worden. Hierher gehören die Edestine (aus Hanf-, Sonnenblumensamen usw.), das Exzelsin aus der Paranuß, das Globulin aus Kürbissamen, aus Baumwollsamen, das Amandin aus Mandeln, das Juglansin aus der Walnuß, das Legumin aus Erbsen Linsen, Wicken, das Vizilin aus Erbsen, Linsen und der Saubohne, das Phaseolin aus Bohnen, das Glyzinin aus der Sojabohne, das Vignin aus der Kuherbse, das Konglutin aus Lupinensamen, das Korylin aus Haselnüssen usw. Manche von diesen Globulinen sind in kristallinischem Zustande erhalten worden.

Eine Gruppe für sich bilden die Gluteline. Sie sind bisher nur im Pflanzenreich beobachtet worden und vorläufig noch unvollständig untersucht und abgegrenzt. Sie bilden mit Basen in Wasser lösliche Salze. Dahin gehört das Glutenin aus Weizensamen, das Maisglutenin und das Oryzenin aus Reissamen.

Besser charakterisiert sind die Prolamine. Mit diesem Namen hat *Osborne* jene Proteine belegt, die in Alkohol löslich sind. Bis jetzt kannten wir nur Vertreter dieser Klasse von Proteinen aus der Pflanzenwelt. Neuerdings ist mitgeteilt worden, daß auch in der Milch in Alkohol lösliche Proteine vorhanden sind.[2]) Ihre Untersuchung ist noch nicht so weit durchgeführt, daß man die Frage entscheiden könnte, ob sie in die Gruppe der Prolamine hineingehören. Im Pflanzenreich sind mehrere Angehörige dieser Klasse von Proteinen aufgefunden worden. Es gehört hieher das Gliadin. Es findet sich im Weizenmehl. Es löst sich in 60—80%igem Alkohol. Das Gliadin bildet mit Säuren und Basen Salze, die zum Teil in Wasser löslich sind. Ferner ist aus Roggen- und Hafermehl ein Prolamin gewonnen worden. In den Samen der Gerste findet sich das Hordenin und im Mais das Zein. Den Prolaminen fehlt das Lysin. Im Gliadin sind geringe Mengen von Lysin gefunden worden. Es ist jedoch fraglich, ob ihm

[1]) Es scheint bei verschiedenen Tierarten die gleiche Zusammensetzung zu haben. Vgl. *Ross Aiken Gortner* und *Alexander J. Würtz:* Journ. Americ. Chem. Soc. **39**. 2239 (1917).

[2]) *Th. B. Osborne, A. J. Wakeman, Ch. S. Learenworth* und *O. L. Nolan:* Journ. of biol. Chem. **33**. 7, 243 (1918).

diese Aminosäure selbst zukommt, oder ob sie auf eine Beimengung eines anderen Proteins zurückzuführen ist.[1])

Eine weitere Gruppe von Proteinen bilden die Muzine. Sie sind zunächst durch ihre physikalischen Eigenschaften ausgezeichnet. Die Muzine finden sich in der Natur in zähflüssigem Zustand. Sie bedingen das Fadenziehen vieler Sekrete. Man hat zahlreiche Muzinarten unterschieden und sie in Ermanglung einer Charakterisierung auf Grund besonderer Eigenschaften einfach nach ihrem Vorkommen benannt. So sprechen wir von einem Submaxillarismuzin, einem Gallenmuzin, einem Magen- und Darmmuzin, einem Serosamuzin usw. Auch in der *Wharton*schen Sulze der Nabelschnur finden sich Muzine. Besonders verbreitet sind sie ferner bei den Schnecken. Ferner treffen wir auf Angehörige der Reihe der Muzine bei den Fischeiern. Besonders große Mengen einer Muzinart lassen sich aus dem Inhalt von Ovarialkystomen gewinnen. Man hat dieses Muzin Pseudomuzin genannt und daneben noch ein Paramuzin unterschieden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß unter den Muzinen manches Protein untergebracht worden ist, das gar nicht hierher gehört. Ferner sind wohl die meisten Muzine stark verunreinigt. Es ist fast unmöglich, diese zähflüssigen Proteine zu reinigen. Sie stellen Säuren dar.

Den Muzinen stehen die Mukoide sehr nahe. Sie unterscheiden sich von den Muzinen dadurch, daß sie durch Säuren nicht fällbar sind. Zu dieser Gruppe gehören das Ovomukoid aus dem Eiereiweiß der Vogeleier, das Serummukoid, das Harnmukoid, das Hyalomukoid aus dem Glaskörper, das Korneamukoid, ferner das Chondro-, Tendo- und Osseomukoid. Außerdem sind noch aus Ligamenten, aus der Haut, aus Eihüllen niederer Tierarten usw. Proteine gewonnen worden, die den Mukoiden nahe zu stehen scheinen. In den Muzinen und Mukoiden sind, wie S. 337 erwähnt, die Verbindungen Chondroitin- und Mukoitinschwefelsäure gefunden worden.[2]) Chondroitinschwefelsäure ist aus der Aorta, der Sklera, aus Sehnen und Knorpel erhalten worden, Mukoitinschwefelsäure aus der Hornhaut, dem Glaskörper, aus Serummukoid, Ovomukoid, Mukoid aus Ovarialzysten, aus Muzin der Magenschleimhaut.

Wir kommen nunmehr zu zwei Klassen von Proteinen, die ihren ganzen Eigenschaften und ihrer Zusammensetzung nach eine besondere Stellung einnehmen. Es sind dies die Histone und Protamine. Sie sind beide durch ihre basischen Eigenschaften ausgezeichnet. Sie enthalten viel Lysin, Arginin und Histidin oder auch nur eine dieser Aminosäuren.

Beide Gruppen von Proteinen finden sich in der Natur nicht in freiem Zustande. Sie sind vielmehr mit sauren Verbindungen zu Proteiden verknüpft. Wir kennen Verbindungen von Histonen mit Nukleinsäuren. Ferner dürfte das mit dem Hämatin verknüpfte Globin auch zu den Histonen zu rechnen sein. Manche Beobachtung spricht auch für das Vorkommen von Verbindungen zwischen Histonen und

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Casimir Funk:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 418 (1909). — *Thomas B. Osborne* und *Charles S. Leavenworth:* Journ. of biol. Chem. **14**. 481 (1913).

[2]) Vgl. die Literatur S. 336.

Protaminen mit sauren Proteinen. Diese Kombinationen wären unter die Polyproteine einzureihen.

Es sind Histone[1]) aus den roten Blutkörperchen der Vögel, aus der Thymusdrüse, aus dem Sperma von Fischen usw. isoliert worden. Sie enthalten etwa 20—30% der oben erwähnten Aminosäuren.

Die Protamine sind von *Miescher*[2]) entdeckt worden. Ihre genauere Kenntnis verdanken wir *Kossel*[3]) und seinen Schülern. Es sind die Protamine vor allem aus den Testikeln von Fischen gewonnen worden. Ihre Bezeichnung ergibt die Herkunft. Wir unterscheiden Salmin (Lachs), Klupein (Hering), Skombrin (Makrele), Zyklopterin (Seehase, Cyclopterus lumpus), Zyprinine (Karpfen), Sturin (Stör), Accipenserin (Accipenser), Silurin (Wels) usw. Auch aus dem Sperma des Menschen ist ein protaminartiges Protein gewonnen worden. Erwähnt sei noch, daß *Kossel* die zusammengesetzten, den Peptonen der übrigen Proteine entsprechenden Abbaustufen der Protamine Protone genannt hat.[4]) Die Protamine bestehen zum allergrößten Teil aus den sog. Diaminosäuren. Die Monoaminosäuren treten an Menge ganz zurück. Es sind auch immer nur einzelne davon vorhanden.

Wir kommen nun zu einer Gruppe von Proteinen, die wir am besten nach ihrer Funktion charakterisieren können. Es handelt sich um Eiweißstoffe, die im tierischen Organismus mechanische Funktionen erfüllen. Man hat sie Gerüsteiweiße genannt, doch wird dieser Name nicht der Funktion aller Glieder dieser Reihe gerecht. Das Elastin z. B. kann wohl kaum oder doch nur zum Teil als Gerüstsubstanz bezeichnet werden. Früher hat man dieser Gruppe von Eiweißstoffen den Namen Albuminoide gegeben, besser paßt der Name Proteinoide. Man könnte sie auch, unter Berücksichtigung ihres reichen Gehaltes an Glykokoll, Glyzinamine nennen. Die Glieder dieser Reihe sind einmal dadurch charakterisiert, daß sie stets in festem Zustande auftreten und ferner fast ausschließlich aus Monoaminsäuren bestehen. Bei ihrer Einteilung hat man sich ganz einfach an ihr Vorkommen gehalten. Es seien zunächst die wichtigsten Proteine dieser Gruppe, die bei den Avertebraten sich finden, erwähnt. Die verschiedensten Schwämme bauen ihre Gerüstsubstanz aus dem Protein Spongin auf. Wir sind ihm schon einmal begegnet, als wir das Vorkommen von 3, 5-Dijod-l-tyrosin besprachen. Spongin enthält diesen Baustein. Auch das Gorgonin, das Achsenskelett von Korallen, enthält Dijod- und Dibrom[5])-tyrosin. Kornein findet sich ebenfalls in Korallen und enthält Jod. Es bestehen auch die Hornröhren des Röhrenwurmes Onuphis und Spirographis aus Eiweiß (Onuphin und Spiro-

[1]) Vgl. u. a. *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8. 511 (1883/84). — *L. Lilienfeld:* Ebenda. 18. 476 (1894). — *F. Miescher:* Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 37. 100 (1896). — *Ivar Bang:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 463 (1897); 30. 508 (1900); *Hofmeisters* Beitr. 4. 115, 331 u. 362 (1903). — *F. Gonbau:* Arch. internat. de Physiol. 8. 300 (1909).

[2]) *Friedrich Miescher:* Histochemische und physiol. Arbeiten. 2. F. C. W. Vogel. Leipzig 1897.

[3]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22. 176 (1896); 25. 165 (1898); 26. 588 (1899); Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 34. 3214 (1901) und weitere Arbeiten von *Mathews, F. Kutscher, Dakin, Goto* u. A. in der Zeitschr. f. physiol. Chemie.

[4]) *M. Goto:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37. 94 (1903). — *A. Kossel* und *F. Weiss:* Ebenda. 59. 281 (1909).

[5]) Vgl. dazu *Carl Th. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 88. 138 (1913).

graphin). Das Konchiolin stellt die organische Grundsubstanz der Muschelschalen dar. Ein sehr interessantes Protein dieser Reihe ist der von manchen Muscheln abgeschiedene Byssus. Er besteht aus seideglänzenden Fäden, die der Seide sehr ähnlich sind. Auch in ihrem Gehalt an Aminosäuren finden sich Anklänge an diese. Die Seide gehört ebenfalls hierher. Die Raupen der verschiedensten Vertreter der Lepidopteren liefern Gespinste, die alle zur Eiweißgruppe gehören. Auch die Spinnen spinnen mit Eiweiß! Ferner sondern viele Käfer[1]) ein an Eiweiß reiches Sekret ab, das zu feinen Fäden ausgesponnen wird und bald erstarrt, nachdem es die Spinndrüse verlassen hat. Der Seidenfaden ist nicht einheitlich. Man kann aus ihm durch Auskochen mit Wasser den Seidenleim = Serizin erhalten. Es bleibt dann das Seidenfibroin zurück.

Auch die Vertebraten verfügen über sehr verschiedenartige Proteine dieser Reihe. Es seien erwähnt das Elastin, das die Grundsubstanz des elastischen Gewebes darstellt, ferner die zahlreichen Keratinarten. Keratine finden sich in der Oberhaut, sie setzen die Haare, Federn, die Nägel, Hufe, Geweihe, Hörner, die Barten des Wales, den Panzer der Schildkröte, das Horn des Nasenhorns usw. zusammen. Im Nervengewebe findet sich das Neurokeratin. Es sind ferner zu erwähnen: Proteine, die Eihüllen aufbauen. Bis jetzt sind die Eihüllen von Testudo graeca, von Scyllium stellare, die Vogeleihüllen (Ovokeratin) genauer untersucht worden. Mit Koilin ist der hornartige Überzug des Vogelmagens bezeichnet worden.[2]) Schließlich wären noch Vertreter dieser Gruppe von Proteinen zu erwähnen, die die Grundsubstanz des retikulären Bindegewebes bilden (Retikulin), und ferner in der Linse, in tierischen Membranen, im Knorpel und im Knochen anzutreffen sind.

Hierher gehören auch das Kollagen und der Leim. Das erstere bildet die Hauptmenge der Grundsubstanz des lockeren Bindegewebes. Es findet sich ferner in Sehnen, Faszien, Bändern, im Knorpel und in Knochen. Auch das aus Fischschuppen gewonnene Kollagen gehört hierher. Der Leim, Gelatine oder Glutin genannt, entsteht aus dem Kollagen durch Lösen in kochendem Wasser. Der Leim erstarrt bei gewöhnlicher Temperatur und wird bei etwa 30° wieder verflüssigt.

Von den Proteiden haben wir bereits den Eiweißanteil des Hämoglobins erwähnt, nämlich das Globin. Es ist durch einen auffallend hohen Gehalt an Histidin ausgezeichnet. Wir haben auch schon erwähnt, daß Histone und Protamine in den Nukleoproteiden enthalten sind. Diese letzteren sind am Aufbau der Kernsubstanzen beteiligt. Es sind eine ganze Anzahl verschiedener Nukleoproteide dargestellt und untersucht worden. Das Hauptinteresse wurde freilich nicht den Eiweißanteilen, sondern der an ihrem Aufbau beteiligten Nukleinsäure zugewandt. So sind Nukleoproteide aus den Blutkörperchen der Vögel, aus Eiern, aus Gehirn, aus Hefe, aus der Leber, aus den Nieren, Nebennieren, den Muskeln, der Milz, der Pankreasdrüse, der Schilddrüse, aus Fischsperma usw. gewonnen worden.

Es bleiben noch die Phosphorproteide zu besprechen. Es sind unter diesem Namen eine ganze Anzahl verschiedenartiger Eiweißsubstanzen

[1]) Nach eigenen Feststellungen.
[2]) *K. B. Hofmann* und *Fritz Pregl:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 52. 448 (1907).

zusammengefaßt worden. Als gemeinsames Merkmal findet sich eigentlich nur der Gehalt an Phosphor bzw. an Phosphorsäure. Manche Forscher rechnen diese Eiweißstoffe zu den Proteinen, andere zu den Proteiden. Bei manchen wissen wir nicht mit Sicherheit, ob ihnen der Phosphor wirklich zukommt. Wiederholt konnte festgestellt werden, daß er nur einer Verunreinigung zuzuschreiben war. Die Aufstellung der Gruppe der Phosphorproteide stellt nur einen Notbehelf dar, um einige Namen, die sich eingebürgert hatten und unrichtige Vorstellungen erwecken konnten, ganz auszuschalten. So nannte man früher manche der jetzt hier eingereihten Verbindungen Nukleoalbumine. Diese Bezeichnung führte zu Verwechslungen mit den Nukleoproteiden.

Die zu den Phosphorproteinen gehörenden Eiweißsubstanzen besitzen saure Eigenschaften. Sie sind unlöslich in Wasser und lassen sich, wie die Globuline durch Säuren ausfällen. Hierher gehört das Kaseinogen, das in der Milch vorkommt.[1]) Es sind eine ganze Anzahl von Salzen des Kaseinogens dargestellt und untersucht worden. Auch Azidkaseine sind bekannt. Pepsinsalzsäure spaltet aus dem Kasein Phosphorsäure ab. Labferment[2]), ein im Magensaft vorkommendes Ferment, führt das Kaseinogen in Kasein über. Bei der Milchgerinnung fällt das Kasein als Kalksalz aus. Es handelt sich nicht um einen eigentlichen Gerinnungsvorgang, sondern um eine richtige Fällung eines schwerlöslichen Salzes.

Zu den Phosphorproteiden werden auch die Vitelline gerechnet. Sie finden sich im Dotter der Eier. Ferner wäre noch die Gruppe der Ichthuline zu erwähnen. Sie stehen den Vitellinen offenbar sehr nahe und finden sich in Fischeiern. Zahlreiche, phosphorhaltige Proteine bzw. Proteide sind in der Pflanzenwelt aufgefunden worden, doch erwiesen sie sich fast immer als unrein. Namentlich Beimengungen von Phosphatiden kommen oft vor. Vielleicht existieren auch Phosphatido-proteide, doch ist ihr Vorkommen nicht eindeutig bewiesen.

Ein Blick auf die gegebene Einteilung der Proteine und Proteide zeigt, daß eine sehr große Anzahl verschiedenartiger Eiweißstoffe im Tier- und Pflanzenreich aufgefunden worden ist. Man erkennt aus der gegebenen Darstellung ohne weiteres, daß die uns zur Verfügung stehenden Methoden, um Eiweißstoffe zu charakterisieren, ganz unzulänglich sind. Fast jede einzelne Gruppe enthält sicher heterogene Produkte. Einzig die Albumine, die Globuline und die Prolamine nebst den Histonen und Protaminen sind gut charakterisiert. Immerhin umfaßt gewiß jede dieser Gruppen auch noch recht verschiedenartige Substanzen. So lange wir darauf angewiesen sind, die Eiweißkörper mittelst Fällungsreaktionen und zum großen Teil auch nur nach ihrem Vorkommen und ihren Funktionen gegeneinander abzugrenzen, muß ihre Einteilung unbefriedigend bleiben. Vorläufig vermittelt die Klassifizierung der Proteine und Proteide einzig und allein eine Verständigung. Gewiß existieren Billionen verschiedener Eiweißarten und zahlreiche einzelne Gruppen werden sich bilden lassen, wenn erst einmal unsere Kenntnisse über die Zusammensetzung und die Struktur der Proteine vollkommenere sind.

Wir wollen noch die Frage aufwerfen, ob die bisher erhaltenen Resultate der Untersuchungen über den Gehalt verschiedener

[1]) Vgl. *B. Bleyer* und *R. Seidl:* Biochem. Zeitsch. **128**. 48 (1922).
[2]) Vgl. über dieses Ferment Band 2, Vorlesung XIX.

Proteine an einzelnen Aminosäuren eine Abgrenzung der einzelnen Eiweißarten ermöglichen. Es sind über hundert verschiedene Eiweißstoffe vollständig hydrolysiert und die entstandenen Gemische an Aminosäuren nach den von *Kossel* und *Kutscher* und *Emil Fischer* geschaffenen Methoden auf die einzelnen Aminosäuren untersucht worden. Es wurden vor allem auch die Mengen, in denen die einzelnen Bausteine gewonnen werden konnten, berücksichtigt. Wie schon wiederholt betont worden ist, besitzen wir zurzeit keine Methoden, um die einzelnen Monoaminosäuren quantitativ zu bestimmen, dagegen ergibt die Estermethode, wenn sie stets unter den gleichen Bedingungen angewandt wird, vergleichbare Zahlenwerte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen gestatten eine Einteilung der Proteine in vier große Gruppen. Einmal kennen wir Proteine, die fast nur aus Monoaminosäuren bestehen. Dahin gehören alle jene Eiweißstoffe, die wir als Proteinoide oder Glyzinamine bezeichnet haben. Es ist von großem Interesse, daß, wie schon erwähnt, in den meisten dieser Proteine namentlich das Glykokoll stark vorwiegt. Daneben findet man häufig große Mengen von d-Alanin und l-Tyrosin.

Diese Gruppe von Eiweißstoffen ist durch alle möglichen Übergänge mit einer zweiten verknüpft, an deren Aufbau rund 10—15% Arginin, Lysin und Histidin beteiligt sind. Der Rest 90—85%, besteht aus Monoaminosäuren. Hierher gehören die Albumine, Globuline usw. d. h. alle jene Eiweißarten, die nicht zu den Proteinoiden und auch nicht zu den Histonen und Protaminen gehören. In dieser Reihe sind manche Vertreter ganz gut charakterisiert. So finden wir bei den Albuminen kein Glykokoll, während die Globuline diese Aminosäure in allerdings geringer Menge (höchstens 5%) besitzen. Die in Alkohol löslichen Eiweißstoffe zeichnen sich durch das Fehlen von Lysin[1]) aus, ferner besitzen sie einen auffallend hohen Gehalt an Glutaminsäure und Oxyglutaminsäure. Das Gliadin besitzt z. B. über 40% an diesen Aminosäuren.

Als dritte Gruppe folgen die Histone. Sie besitzen etwa 30% Arginin, Histidin und Lysin. Am anderen Ende dieser Reihe stehen die Protamine, die fast nur aus den genannten Aminosäuren bestehen. Monoaminosäuren kommen nur in geringer Menge in ihnen vor.

Wir können vorläufig auf Grund dieser Ergebnisse nur prüfen, ob jene Einteilung, die sich auf die physikalischen Eigenschaften und zum Teil direkt auf ihre morphologischen gründet, haltbar ist. Eine neue Klassifizierung lassen sie nicht zu. Dazu sind unsere Kenntnisse noch viel zu gering. Einen bleibenden Wert kann außerdem nur eine auf die Struktur Rücksicht nehmende Einteilung der Proteine beanspruchen. Man wird in Zukunft versuchen müssen, Eiweißstoffe, die sich nach ihren Eigenschaften und vor allem nach ihrem Gehalt an den einzelnen Aminosäuren sehr nahe stehen, dadurch voneinander abzugrenzen, daß man aus ihnen Bruchstücke isoliert, die noch mehrere Aminosäuren gebunden enthalten. Gelingt es auf diesem Wege, zu Verbindungen zu gelangen, die nur dem einen der sonst sich ähnlichen Eiweißstoffe zukommen, so wird dieses Merkmal genügen, um dieses Protein zu charakterisieren. Wir haben festgestellt, daß z. B. sechs strukturisomere Tripeptide mit drei verschiedenen Bausteinen bei

[1]) Vgl. hierzu S. 396.

der vollständigen Hydrolyse die gleichen Mengen der gleichen Aminosäuren liefern. Das Ergebnis der teilweisen Hydrolyse müßte ergeben, welche Struktur das einzelne Tripeptid hat. Die folgenden sechs aus den drei Aminosäuren, A, B und C, aufgebauten, strukturisomeren Tripeptide liefern, wie das folgende Schema zeigt, ganz verschiedene Dipeptide, wenn z. B. in allen sechs Fällen das hinterste oder aber das vorderste Glied der Kette abgesprengt wird:

$$\underline{A—B—C} \quad \underline{A—C—B} \quad \underline{B—A—C} \quad \underline{B—C—A} \quad \underline{C—A—B} \quad \underline{C—B—A}.$$

Derartige Versuche, einander nahe stehende Proteine entweder zu identifizieren oder gegen einander abzugrenzen, können zurzeit nur sehr unvollkommen durchgeführt werden, weil noch sehr viel Vorarbeit fehlt. Wir müssen jedoch unbedingt einem solchen Ziel zustreben, wenn es uns gelingen soll, unsere Kenntnisse der Natur der einzelnen Proteine zu vertiefen.

Wir kennen andere Methoden, um bestimmte Proteine zu kennzeichnen. Es sind dies die sog. biologischen Methoden. Spritzen wir z. B. einem bestimmten Tiere ein Protein in die Blutbahn ein, dann erhalten wir nach einiger Zeit mit dem Serum des gespritzten Tieres und dem gleichen Protein eine eigenartige Reaktion. Es entsteht nämlich eine Ausflockung, genannt Präzipitinbildung.[1]) Das Serum eines nicht vorbehandelten Tieres zeigt diese Erscheinung nicht. Oder wir warten nach der ersten Zufuhr des Eiweißstoffes einige Tage ab und spritzen das gleiche Protein wieder. Wir bemerken, daß das vorher ganz muntere Tier fast plötzlich die schwersten Erscheinungen zeigt. Es treten Krämpfe und auch Lähmungserscheinungen auf. Das Tier fühlt sich kalt an — seine Körpertemperatur sinkt. Schließlich stirbt es. Die geringste Spur eines Eiweißkörpers genügt, um diesen Zustand auszulösen.[2]) Man spricht von einer Überempfindlichkeit und nennt die erste Injektion des Produktes Sensibilisierung. Den der zweiten Injektion folgenden Zustand nennt man Schock. Wählen wir zur Sensibilisierung und zur zweiten Injektion zwei verschiedene Proteine, dann bleibt der Schock aus. Endlich ist beobachtet worden, daß nach erfolgter parenteraler Zufuhr von Eiweiß im Blutplasma Fermente auftreten, die Eiweiß spalten können. Vielleicht führt die weitere Ausarbeitung dieser Forschung zum Nachweis von Fermenten, die streng spezifisch auf bestimmte, als einheitlich charakterisierte Eiweißarten eingestellt sind.[3]) Es ist wohl möglich, daß das Studium des fermentativen Abbaues der Proteine uns noch wichtige Fingerzeige über ihre Struktur ergeben wird. Jedenfalls sind die biologischen Methoden zur Unterscheidung der Eiweißstoffe den chemischen zurzeit an Feinheit noch bei weitem überlegen. Einen klaren Einblick in

[1]) Vgl. z. B. *L. Michaelis:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 41 (1902). — *L. Michaelis* und *Carl Oppenheimer:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 336 (1902). — *F. Obermayer* und *E. P. Pick:* Wiener klin. Wochenschr. 17. Nr. 10 (1904); 19. Nr. 19 (1906). Ferner die Lehrbücher der Immunitätslehre.

[2]) Vgl. hierzu u. a. *E. Friedberger:* Die Anaphylaxie. Fortschr. d. Deutschen Klinik. 2. 619 (1911). — *Hermann Pfeiffer:* Das Problem der Eiweißanaphylaxie. Gustav Fischer. Jena 1910. — *Clemens Pirquet:* Allergie. Julius Springer. Berlin 1910. — *Alfred Schittenhelm:* Über Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik. Jahresber. über die Ergebn. der Immunitätsforschung. Ferdinand Enke. Stuttgart 1910.

[3]) Vgl. die Literatur bei *Emil Abderhalden:* Die *Abderhaldens*che Reaktion. 5. Aufl. J. Springer 1922.

Aminosäuren	Eiweißstoffe des tierischen Organismus					
	Eieralbumin[1]	Serumglobulin[1]	Fibrin	Kaseinogen	Globin aus Oxyhämoglobin des Pferdes	Weiße Substanz des Zentralnervensystems
Glykokoll	0	3·5	3·0	0	0	0
Alanin	3·0	2·2	3·6	0·9	4·2	1·2
Serin	—	—	0·8	0·23	0·6	0·2
Zystin	0·3	1·2	1·0	0·06	0·3	—
Valin	1·0	2·0	1·0	1·0	—	2·5
Norleuzin	—	—	—	—	—	1·1
Leuzinfraktion[2]	7·0	15·0	15·0	10·5	29·0	4·0
Isoleuzin	—		—	—	—	2·5
Phenylalanin	4·5	3·8	2·5	3·2	4·2	0·15
Tyrosin	1·0	2·5	3·5	4·5	1·0	1·0
Histidin	—	—	vorhanden	2·6	11·0	1·4
Lysin	2·0	—	4·0	5·8	4·3	4·5
Arginin	2·0	—	3·0	4·8	5·4	8·0
Asparaginsäure	1·5	2·5	2·0	1·2	4·4	0·15
Glutaminsäure	9·0	8·5	10·4	11·0	1·7	2·0
Prolin	2·5	2·8	3·6	3·1	2·3	0·3
Oxyprolin	—		—	0·25	1·0	—
Tryptophan	vorhanden	vorhanden	vorhanden	1·5	vorhanden	vorhanden
Ammoniak	—	—	—	—	—	—

Aminosäuren	Eiweißstoffe des Pflanzenorganismus				
	Legumin aus Erbse	Edestin aus Hanfsamen	Leukosin aus Weizensamen	Gliadin aus Weizenmehl	Glutin aus Weizenmehl
Glykokoll	0·4	3·8	0·9	0	0·9
Alanin	2·0	3·6	4·5	2·5	4·6
Serin	0·5	0·3	—	0·1	0·7
Zystin	—	0·25	—	0·45	0·02
Valin	—	vorhanden	0·2	0·3	0·25
Norleuzin	—	—	—	—	—
Leuzinfraktion[2]	8·0	21·0	11·5	6·0	6·0
Isoleuzin	—	—	—	—	—
Phenylalanin	3·75	2·5	3·8	2·6	2·0
Tyrosin	1·5	2·1	3·3	2·4	4·25
Histidin	1·7	2·2	2·8	1·7	1·8
Lysin	5·0	1·65	2·75	0	1·9
Arginin	11·7	14·0	6·0	3·4	4·7
Asparaginsäure	5·3	4·5	3·4	1·2	0·9
Glutaminsäure	17·0	14·0	6·7	37·0	23·5
Prolin	3·2	1·7	3·2	2·4	4·2
Oxyprolin	—	2·0	—	—	—
Tryptophan	vorhanden	vorhanden	vorhanden	ca. 1·0	vorhanden
Ammoniak	2·0	2·3	1·4	5·1	4·0

[1]) Nach eigener, noch nicht mitgeteilter Untersuchung.
— bedeutet, daß die betreffende Aminosäure nicht bestimmt worden ist.
[2]) „Leuzinfraktion" bedeutet, daß die Trennung in die Leuzinisomeren nicht durchgeführt wurde.

das Wesen der biologischen Reaktionen werden wir jedoch erst erhalten, wenn die chemische und vor allem auch die physikalisch-chemische Forschung weiter fortgeschritten ist.

Die vorstehenden Tabellen geben einen Einblick in die Zusammensetzung einiger der wichtigsten Proteine.[1]) Die gefundenen Ausbeuten an den einzelnen Aminosäuren sind abgerundet. Man muß außerdem bei Betrachtung der einzelnen Werte sich daran erinnern, daß sie nur Minimalwerte darstellen. So bleiben bei den meisten Monoaminosäuren — ausgenommen sind Tyrosin, Glutaminsäure und Zystin, die direkt bestimmt worden sind — die Ausbeuten um 30—40% hinter der Wirklichkeit zurück. Vgl. S. 349.

In der Tier- und Pflanzenwelt finden sich Farbstoffe, Pigmente, die man mit mehr oder weniger Berechtigung mit dem Eiweiß und seinen Abbaustufen in Zusammenhang gebracht hat. Namentlich die sog. Melanine hat man auf Eiweiß zurückgeführt. Es spricht sehr vieles dafür, daß die Proteine und vor allem gewisse Bausteine, wie das Tryptophan und das Tyrosin, das Ausgangsmaterial zur Bildung mancher Melaninarten darstellen, doch sind diese so sehr verändert, daß sich keine direkten Beziehungen zu bestimmten Verbindungen mehr erkennen lassen.

[1]) Die den folgenden Tabellen zugrunde gelegten Resultate sind den Arbeiten von *Emil Fischer, Emil Abderhalden* und *Thomas B. Osborne* und ihren Schülern entnommen. Vgl. weitere Daten bei *O. Cohnheim:* Chemie der Eiweißkörper. 1 c. S. 307; *Emil Abderhalden:* Neuere Ergebnisse der Eiweißchemie. l. c. S. 307. Biochem Handlexikon 2. l. c. S. 307.

Vorlesung XXI.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

5.

Bildung der Aminosäuren und der Eiweißstoffe im Pflanzenorganismus. Assimilation des Stickstoffs. Sein Kreislauf in der Natur. Herkunft der übrigen am Aufbau der Proteine beteiligten Elemente.

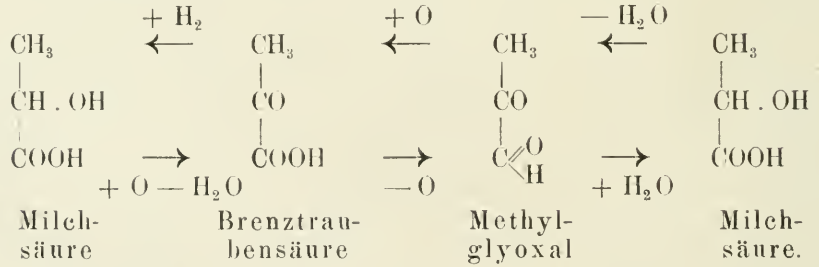
Die Eiweißstoffe enthalten mit ihren Bausteinen Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff. Dazu kommt dann noch der Schwefel, der sich mit wenigen Ausnahmen in allen Proteinen findet, jedoch von den bekannten Aminosäuren nur dem Zystin zukommt. Es unterliegt wohl kaum einem Zweifel, daß das Problem der Entstehung der Proteine in der Pflanzenwelt sich auf die Frage nach der Bildung der einzelnen Aminosäuren zurückführen läßt, denn es ist kaum anzunehmen, daß der Eiweißaufbau in der Pflanze in anderer Weise als über diese erfolgt. Die erste Frage, die wir zu beantworten haben, ist die nach der Herkunft der einzelnen Elemente. Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff entstammen primär sicher der Kohlensäure der Luft und dem Wasser. Den Stickstoff nimmt die Pflanze zum größten Teil in Form von Salpeter aus dem Boden auf. Der Schwefel wird Sulfaten entnommen. Der Phosphor der Phosphorproteide endlich ist auf aufgenommene Phosphate zurückzuführen.

Über die Herkunft der einzelnen Elemente besteht kein Zweifel, dagegen stoßen wir sofort auf zurzeit noch unüberwindbare Schwierigkeiten, wenn wir die Frage zu beantworten suchen, wie die erwähnten Elemente im Pflanzenorganismus zu den einzelnen Aminosäuren zusammengefügt werden. Es ist bis jetzt nicht gelungen, diesen Vorgang aufzuklären. Weder kennen wir bestimmte Zwischenstufen, noch wissen wir, in welcher Phase der Kohlensäure- und Wasserassimilation der Stickstoff eingreift. Ja, es ist nicht einmal geglückt, das Auftreten der fertigen Aminosäuren eindeutig festzustellen. Wohl finden sich solche im Pflanzenorganismus. Wir wissen jedoch nicht, ob sie eben synthetisch entstanden sind oder aber dem Abbau vorhandener Proteine entstammen. Auch der Ort der Aminosäurebildung ist noch viel umstritten. Würde man in den chlorophyllhaltigen Pflanzenteilen und insbesondere in den Blättern oder sonst einem Organ der Pflanzen Verbindungen in größerer Menge antreffen, die mit der Bildung von Aminosäuren oder von Eiweiß in irgend welchen direkten Beziehungen ständen, dann müßte es gelingen, das Problem der Eiweißbildung in der

Pflanze klarzustellen. Bei der Assimilation von Kohlensäure und Wasser läßt sich, wie wir bereits erwähnt haben, als erstes sicher erkennbares Assimilationsprodukt die Stärke nachweisen.[1]) Es unterliegt keinem Zweifel, daß dieses große Molekül, das sich aus zahlreichen Traubenzuckermolekülen aufbaut, nicht direkt aus Wasser und Kohlensäure gebildet wird. Es müssen vielmehr zunächst einfachere Produkte entstehen. Als ein derartiges Assimilationsprodukt ist der Formaldehyd, HCOH, zu betrachten.[2]) Selbst hier, wo wir direkt die Entstehung eines Polysaccharides beobachten und seine Bildung beeinflussen können, ist es noch nicht gelungen, Einzelheiten im Werdegang dieser Substanz festzustellen. Den gleichen Schwierigkeiten der Aufklärung des Entstehungsmodus begegneten wir bei der Besprechung der Frage nach der Herkunft der Fette, Phosphatide und Sterine im Pflanzenorganismus.[3]) Überall stoßen wir auf Hypothesen, die ein Bild entwerfen, wie der Aufbau der einzelnen Verbindungen vor sich gehen könnte. Auch hier bei den Aminosäuren bzw. Proteinen bleibt uns nichts anderes übrig, als einige Wege zu erörtern, die von der Kohlensäure, dem Wasser und dem stickstoffhaltigen Ausgangsmaterial zu den einzelnen Aminosäuren hinführen können.

Es sind zunächst drei Möglichkeiten gegeben. Einmal kann die Bildung der Aminosäuren ein direkter Assimilationsvorgang sein, d. h. sie entstehen ohne Umwege aus den genannten Grundstoffen. Es ist jedoch auch möglich, daß die Bildung der Aminosäuren derjenigen anderer Stoffe folgt. So könnten z. B. zunächst Kohlehydrate sich bilden, und diese dann in Aminosäuren verwandelt werden. Endlich ist es denkbar, daß als erstes Assimilationsprodukt der Kohlensäure und des Wassers ein Produkt auftritt, von dem aus alle möglichen Verbindungen entstehen können.

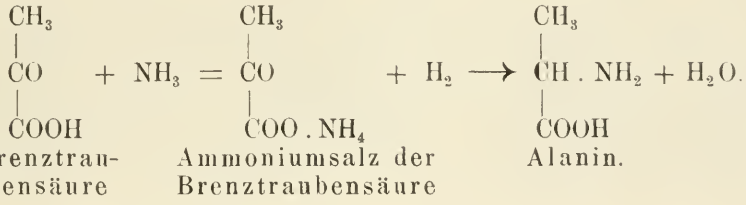
Solche indifferente Verbindungen, die als Ausgangsmaterial für die mannigfaltigsten Verbindungen in Betracht kommen können, sind die Milchsäure, die Brenztraubensäure und auch das Methylglyoxal. Alle drei Verbindungen stehen sich sehr nahe und können auch leicht in einander übergeführt werden[4]):



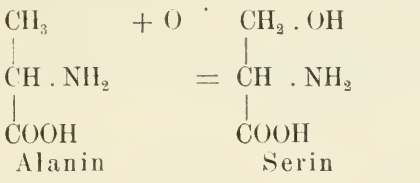
Diese Verbindungen könnten im Pflanzenorganismus auf zwei Arten entstehen, einmal als Zwischenstufe bei der Assimilation der Kohlensäure und des Wassers, und ferner auch als Abbaustufen der Kohlehydrate und

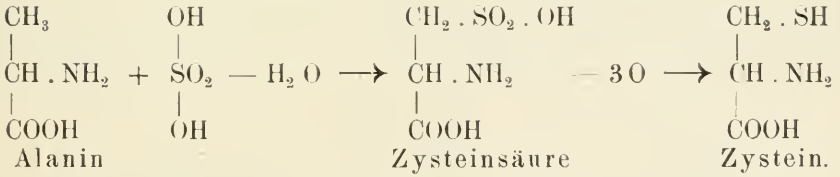
[1]) Vgl. S. 81.
[2]) Vgl. S. 86 und 89.
[3]) Vgl. S. 252 ff.
[4]) Vgl. S. 130 ff.

insbesondere des Traubenzuckers. Von der Brenztraubensäure aus gelangen wir leicht zum Alanin. Wir werden später erfahren, daß festgestellt werden konnte, daß im tierischen Organismus Ketosäuren mit Ammoniak zusammen Aminosäuren liefern. Es liegt daher nahe, an den gleichen Vorgang im Pflanzenorganismus zu denken:



Mit dem Alanin stehen das Serin als ein β-Oxy-alanin und das Zystein als ein β-Thio-alanin in nächster Beziehung. Im ersteren Falle brauchte nur eine Oxydation des Alanins zu erfolgen, im letzteren könnte man sich als Zwischenstufe ein Reaktionsprodukt zwischen Alanin und Schwefelsäure (aus aufgenommenen Sulfaten) denken, das dann durch Reduktion in Zystein übergehen würde. Dem umgekehrten Vorgange sind wir schon begegnet, als wir die Bildung von Taurin aus Zystein bzw. Zystin besprachen.[1]) Selbstverständlich könnte auch das Serin das Ausgangsmaterial darstellen, und dieses durch Reduktion Alanin liefern und ferner in entsprechender Weise, wie das Alanin, zum Zystein führen:



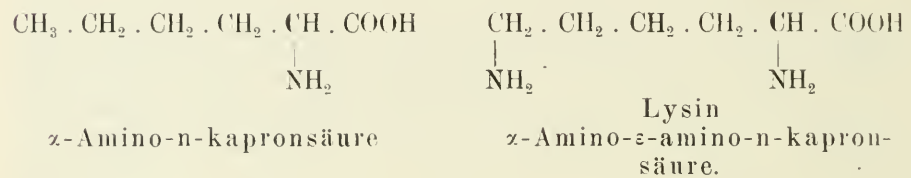


Bei der Besprechung der Struktur der einzelnen Aminosäuren haben wir darauf hingewiesen, daß sie fast alle nahe Beziehungen zum Alanin besitzen. Wir konnten die meisten Aminosäuren als in β-Stellung substituiertes Alanin auffassen. So einfach sich die nahe Verwandtschaft einzelner Verbindungen an Hand der Strukturformeln beweisen läßt, so schwierig ist oft die Darstellung der einen Verbindung aus der anderen. Wir besitzen keine Anhaltspunkte dafür, daß die Pflanzenzelle aus Alanin z. B. durch Einführung zweier Methylgruppen am β-Kohlenstoffatom α-Amino-isovaleriansäure oder durch Substitution eines Wasserstoffatoms in der erwähnten Stellung durch die Phenylgruppe Phenylalanin bereiten kann. Wir müßten schon annehmen, daß die Pflanze auch höhere Ketone,

[1]) Vgl. S. 318.

wie Phenylbrenztraubensäure usw., bereitstellen kann.[1]) Zurzeit vermag uns die geschilderte Hypothese der Bildung von Aminosäuren in ihrer allgemeinen Form nicht zu befriedigen. Wir können mit ihrer Hilfe zunächst nur die Entstehung der genannten drei Aminosäuren ohne weiteres ableiten.

Für die Erklärung der Bildung der übrigen Aminosäuren müssen wir zu weiteren Hilfshypothesen greifen. Das Problem ihrer Entstehung vereinfacht sich dadurch, daß manche davon unter sich nahe Beziehungen aufweisen, so daß sich die Frage der Herkunft der einzelnen Bausteine auf diejenige einiger weniger einschränken läßt. Wir haben soeben auf den engen Zusammenhang von Alanin, Serin und Zystein hingewiesen. Es sei ferner auf die Beziehungen von Norleuzin zu Lysin hingewiesen:

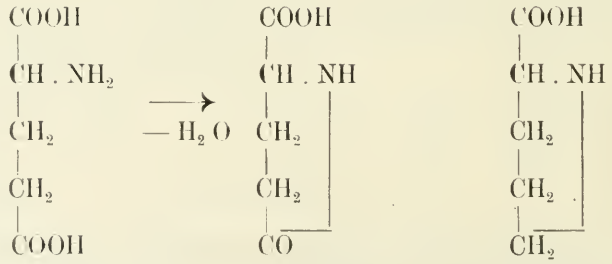


α-Amino-n-kapronsäure

Lysin
α-Amino-ε-amino-n-kapronsäure.

Die gleichen Beziehungen, wie zwischen Alanin und Serin, haben wir auch bei anderen Aminosäuren zu den entsprechenden Oxysäuren: Phenylalanin und Tyrosin, Prolin und Oxyprolin, Tryptophan und Oxytryptophan, Glutaminsäure und Oxyglutaminsäure.

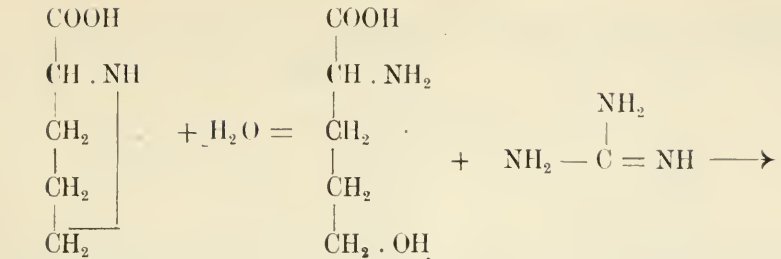
Ferner lassen sich Prolin und Glutaminsäure über die Pyrrolidonkarbonsäure in Beziehung bringen:



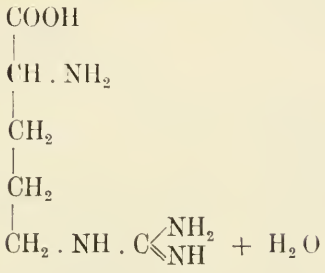
Glutaminsäure — Pyrrolidonkarbonsäure — Pyrrolidinkarbonsäure.

Prolin läßt sich ferner mit dem Arginin in Verbindung bringen. Durch Aufspaltung des Pyrrolidinringes unter Wasseraufnahme entsteht α-Amino-δ-oxyvaleriansäure. Diese könnte dann mit Guanidin unter Wasseraustritt Arginin liefern:

[1]) Vgl. hierzu auch *E. Erlenmeyer* und *J. Kunlin:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 2438 (1902).



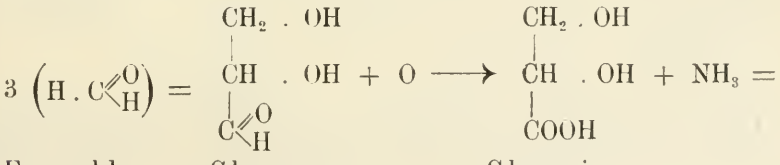
Pyrrolidin-karbonsäure — α-Amino-δ-oxyvaleriansäure — Guanidin



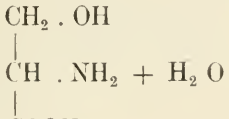
Arginin.

Diese Umwandlungen könnten selbstverständlich auch umkehrbar sein, d. h. es könnten die Beziehungen sich auch in umgekehrter Folge aneinander reihen.

Es ist wohl möglich, daß nicht nur ein einziger Weg bei der Bildung der Aminosäuren eingeschlagen wird, und z. B. nur für die genannten Verbindungen die Bildung in den Hauptphasen wirklich so verläuft, wie es geschildert worden ist. Erwähnt sei noch, daß auch die Glyzerose = Glyzerinaldehyd als Ausgangsmaterial für die Bildung der genannten Aminosäuren in Betracht kommen kann.[1]) Sie selbst könnte durch Kondensation von drei Molekülen Formaldehyd gebildet werden. Der Weg vom Glyzerinaldehyd zur Aminosäure würde über die Glyzerinsäure zu Serin führen:



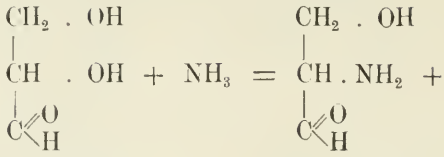
Formaldehyd — Glyzerose (Glyzerinaldehyd) — Glyzerinsäure



Serin.

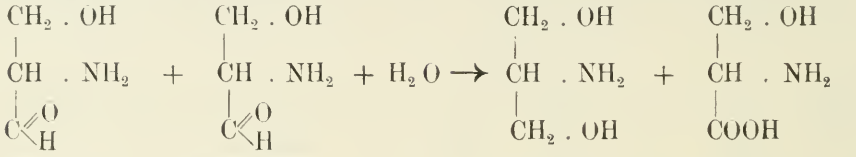
[1]) S. 14 und S. 89.

Es wäre auch folgender Weg möglich:



Glyzerose Aminoglyzerose.

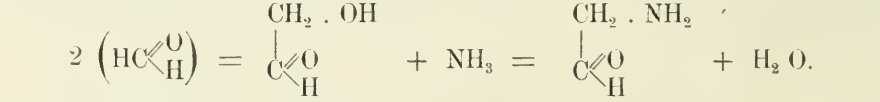
Nun könnten zwei Moleküle dieser Verbindung entsprechend der früher erwähnten[1]) *Cannizzaro*schen Reaktion ein Molekül Aminoglyzerin und ein Molekül Serin liefern:



2 Moleküle Aminoglyzerinaldehyd — Aminoglyzerin — α-Amino-β-oxypropionsäure = Serin.

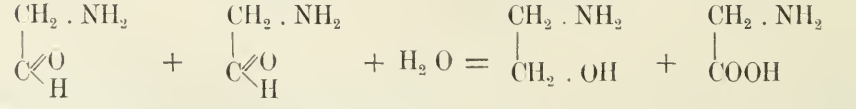
Diese Reaktion könnte sich wiederholen, indem das Aminoglyzerin nach erfolgter Oxydation zu Aldehyd von neuem in Reaktion tritt. Selbstverständlich kann auch der Glyzerinaldehyd selbst in der gleichen Weise Glyzerinsäure und Glyzerin liefern, wenn man zwei Moleküle davon zur Reaktion bringt. Es braucht die Bildung der Glyzerinsäure nicht unbedingt durch direkte Oxydation zu erfolgen.

G. Trier[2]) vermutet, daß der von ihm unter den Spaltungsprodukten von Phosphatiden aufgefundene Aminoäthylalkohol ein Ausgangspunkt für die Synthese von Aminosäuren darstellt. Er könnte durch Einwirkung von Ammoniak auf Glykolaldehyd entstehen, der seinerseits wieder aus zwei Molekülen Formaldehyd hervorgegangen sein könnte:



Formaldehyd — Glykolaldehyd — Aminoazetaldehyd.

Zwei Moleküle des gebildeten Aminoazetaldehyds würden dann je ein Molekül Aminoäthylalkohol und Aminoessigsäure = Glykokoll liefern:

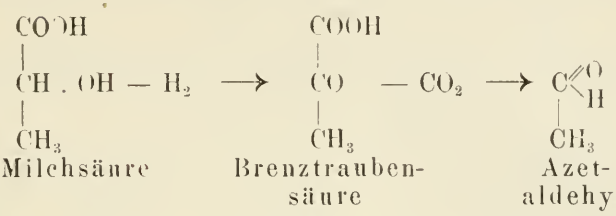


2 Moleküle Aminoazetaldehyd — Aminoäthylalkohol — Glykokoll.

[1]) Vgl. S. 131.

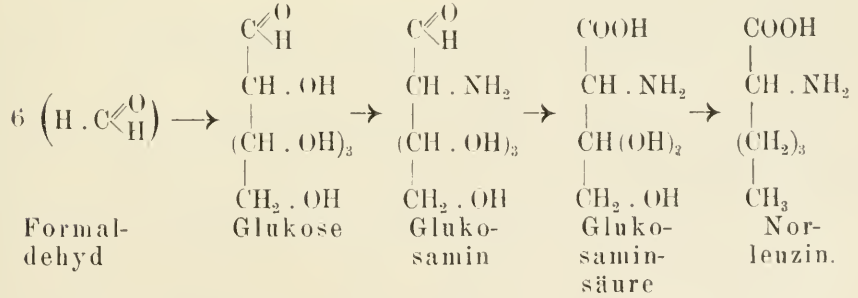
[2]) Vgl. hierzu: *Georg Trier:* Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lezithine. Gebr. Bornträger. Berlin 1912.

Dem Azetaldehyd sind wir schon mehrfach begegnet, und zwar als Abbaustufe des Traubenzuckers. Es sei an die folgenden Formeln erinnert[1]):



Der Azetaldehyd könnte über die Aminoverbindung ebenfalls Glykokoll und Aminoäthylalkohol liefern.

Dieser Weg führt nicht weiter, als der zuerst geschilderte. Wir können uns die Bildung der einfachsten Glieder der Aminosäuren hypothetisch zurecht legen, jedoch ist damit noch nicht die Bildung der höher molekularen Aminosäuren erklärt. Nun sind im Pflanzenreich wiederholt verschiedenartige Aldehyde nachgewiesen worden.[2]) Ferner hat man die Entstehung von solchen reaktionsfähigen Verbindungen aus allen möglichen Verbindungen, wie Kohlehydraten, Fettsäuren usw. unter dem Einfluß von Lichtstrahlen beobachtet. Es wäre wohl möglich, daß ganz entsprechende Reaktionen, wie sie eben für die einfachen Aldehyde beschrieben worden sind, die höheren Glieder der Aminosäuren hervorgehen lassen. So gut die Glyzerose in Beziehung zum Serin und damit zum Alanin und Zystein bzw. Zystin treten kann, ist die Möglichkeit gegeben, daß von der Glukose Wege zum Norleuzin, der α-Aminokapronsäure, führen. Als Zwischenglied könnte Glukosamin auftreten. Allerdings müßte eine umfassende Reduktion eintreten, um die CH(OH)-Gruppen in die CH_2-Gruppen überzuführen:



Wir wollen keine weiteren Möglichkeiten, die sich hier noch anschließen ließen, erörtern. Es genügt, daß ein Weg gegeben ist, der einer experimentellen Prüfung zugänglich ist. Man wird versuchen müssen, jene Zwischenglieder, die nach der gegebenen Darstellung zu erwarten sind, aufzufinden.

[1]) Vgl. S. 128.

[2]) Vgl. z. B. *Theodor Curtius* und *Hartwig Franzen: Liebigs* Annalen. **390**. 89 (1912). — *Hartwig Franzen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **112**. 301 (1921).

Wir können die erwähnte Art der Bildung von Aminosäuren ganz allgemein als eine Aminierung von Säuren oder ihrer Derivate charakterisieren, und zwar wurde angenommen, daß Ammoniak an der Reaktion beteiligt ist.

Es ist ferner daran gedacht worden, daß die Überführung von Aldehyden in Aminosäuren im Pflanzenorganismus in der gleichen Art erfolgen könnte, wie diese Verbindungen im Laboratorinm bereitet werden. Wir haben insbesondere bei der Besprechung der Synthese von Leuzin und Isoleuzin aus Isovaleraldehyd bzw. d-Valeraldehyd diese Art der Bildung von Aminosäuren genauer geschildert.[1]) Die folgende Formel gibt die Bildung von Alanin aus Azetaldehyd, Blausäure und Ammoniak wieder:

$$CH_3 . C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow H\end{smallmatrix} + HCN + NH_3 - H_2O = CH_3 . CH(NH_2) . CN.$$ [2])

Durch Verseifung geht das gebildete Nitril in α-Aminopropionsäure = Alanin über:

$$CH_3 . CH(NH_2) . CN + 2 H_2O - NH_3 = CH_3 . CH(NH_2) . COOH.$$

Nach dieser Hypothese der Bildung der Aminosäuren in der Pflanze ist Blausäure an der Reaktion beteiligt. In der Tat hat man in vielen Pflanzen diese Verbindung aufgefunden[3]), doch ist es noch nicht ganz sicher erwiesen, ob sie primär in freiem Zustande vorkommt. Es ist nämlich eine ganze Reihe von Verbindungen, namentlich auch von Glukosiden bekannt geworden[4]), die beim Abbau Blausäure abgeben und zum Teil leicht spaltbar sind. Diese könnte, solange sie in Bindung vorhanden ist, nicht in Reaktion treten. Es wäre ja denkbar, daß sie je nach Bedarf aus diesen Verbindungen in Freiheit gesetzt wird. Jedenfalls zeigen die zahlreichen Beobachtungen, daß viele Pflanzenarten Blausäure bilden können. Diese müßte aus dem aufgenommenen Salpeterstickstoff in irgendeiner Weise hervorgehen.

Nach *Bach*[5]) kann man sich vorstellen, daß zunächst die Salpetersäure durch Formaldehyd zu salpetriger Säure reduziert wird:

$$2\ HNO_3 + HC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow H\end{smallmatrix} = 2\ HNO_2 + H_2O + CO_2.$$

Die salpetrige Säure könnte dann mit zwei Molekülen Formaldehyd, wie folgt, in Reaktion treten:

$$HNO_2 + 2\ HC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow H\end{smallmatrix} = HCN + CO_2 + 2\ H_2O.$$

---

[1]) Vgl. S. 323.

[2]) Nach *Kurt H. Meyer* und *H. Hopff* [Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **54**. 1709 (1921)] entspricht die Blausäure in ihrer Konstitution dem Formonitril: H . C ⋮ N.

[3]) *Jorissen:* Bull de l'acad. royale de Belge (3). **7**. 256 (1884). — *Greshoff:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **23**. 35, 48 (1890). — Vgl. weitere Literatur im Biochem. Handlexikon. **1**. 922 (1911) (bearbeitet von *Ernst Schmitz*). J. Springer, Berlin 1911. — *Ciro Ravenna* (Atti R. Accad. dei Lincei, Roma) (5). **23**. II. 222, 302 (1914) berichtet über das Auftreten von Blausäure bei der Keimung von Samen. — *M. Gard:* C. r. de l'ac. des sciences. **161**. 10 (1915). — *Carl L. Alsberg* und *Otis F. Black:* Journ. of biol. Chem. **21**. 601 (1915).

[4]) Vgl. S. 70 die Spaltung von Amygdalin in Blausäure, Benzaldehyd und zwei Moleküle Glukose.

[5]) *Bach:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **122**. 1499 (1897).

Nach dieser Hypothese würde Glykokoll aus Formaldehyd, Blausäure und Ammoniak entsprechend dem Alanin entstehen:

$$HC\!<\!\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + HCN \longrightarrow H_2C\!<\!\begin{matrix}OH\\CN\end{matrix} + NH_3 - H_2O = H_2C\!<\!\begin{matrix}NH_2\\CN\end{matrix} + 2\,H_2O - NH_3$$

$$\longrightarrow \quad H_2C\!<\!\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix}.$$

Die Übertragung dieser Hypothese[1]) auf die Bildung der übrigen Aminosäuren verlangt, wie die früher erwähnten Anschauungen, die entsprechenden Aldehyde. So müßten wir zur Bildung von Phenylalanin Phenylazetaldehyd, zur Bildung von Leuzin Isovaleraldehyd usw. zur Verfügung haben.[2])

Die bisher besprochenen Hypothesen gehen von der Annahme aus, daß die Pflanzenzelle Ammoniak zur Verfügung hat. Nun nimmt jedoch die Pflanze unter normalen Verhältnissen wohl immer den größten Teil des Stickstoffs in Form von Salpeter auf. Dieser entsteht im Boden aus Ammoniakverbindungen. Wir werden bald erfahren, daß der tierische Organismus beständig stickstoffhaltige Stoffwechselendprodukte nach außen abgibt. Zum Teil wird direkt Ammoniak abgegeben, zum großen Teil ist jedoch der Stickstoff in organischer Bindung vorhanden — je nach der Tierart hauptsächlich in Form von Harnstoff oder Harnsäure. Diese Verbindungen werden im Boden zersetzt Es wird Ammoniak gebildet und dieser wird dann durch bestimmte Bakterien oxydiert.[3]) Es entsteht zuerst salpetrige Säure bzw. Nitrit. Daraus geht dann Salpetersäure bzw. Nitrat, Salpeter, hervor:

$$NH_3 + 3\,O = HNO_2 + H_2O; \quad HNO_2 + O = HNO_3.$$

Man nennt diese Überführung des Ammoniakstickstoffs in Salpeterstickstoff Nitrifikation und die Lebewesen, die diesen Vorgang vollziehen, nitrifizierende Bakterien. Es ist erst sehr spät gelungen[4]), diese zu züchten. Sie zeigen nämlich ein sehr eigenartiges Verhalten in der Art ihrer Ernährung.[5]) Sie gedeihen nur auf einem rein anorganischen Material. Aus Ammoniumkarbonat bzw. Ammoniumsulfat und Magnesiumkarbonat beziehen sie Stickstoff, Kohlenstoff und Sauerstoff. Außerdem steht ihnen der Sauerstoff der Luft zur Verfügung. Sie brauchen diesen zu ihren Oxydationsvorgängen. Die Oxydation des Ammoniaks zu salpetriger Säure, HNO_2, erfolgt durch Pseudomonas europaea und den Nitrosokokkus. Die weitere Oxydation zu HNO_3 übernimmt das Bacterium nitrobacter.

---

[1]) Vgl. hierzu *M. Treub:* Annales du jardin botan. de Buitenzorg. 8. (2). 85 (1912). — *Hartwig Franzen:* Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. 9. Abh. Jahrg. 1910.

[2]) Nicht unerwähnt sei gelassen, daß die S. 129 erörterten Möglichkeiten der Bildung von Kohlenstoffketten mit höherer C-Atomzahl auch hier in Frage kommen.

[3]) Vgl. *H. Dary:* Elemente der Agrikulturchemie. 408 (1814).

[4]) *S. Winogradsky:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **110**. 1013 (1890). — Vgl über den Atmungsvorgang selbst: *Meyerhof: Pflügers* Arch. **164**. 353 (1916); **166**. 240 (1917). Vgl. auch *Gaarder* und *Oscar Hagem:* Bergens Museums Aarbok 1919/20.

[5]) *F. Hueppe:* Tageblatt der Naturforschervers. Wiesbaden 1887. — *W. Heraeus:* Zentralb. f. Bakt. 3. Nr. 13 (1887).

Weder in der Pflanzen- noch in der Tierwelt treffen wir auf Verbindungen, an deren Aufbau oxydierter Stickstoff beteiligt ist. Stets begegnen wir der NH_2- oder der NH-Gruppe oder aber Stickstoff, der mit Methylgruppen besetzt ist. Es ist von großem Interesse, daß im Kreislauf des Stickstoffs in der zwischen Tier und Pflanze liegenden Phase die Überführung in die höchst oxydierte Form stattfindet. die Pflanze muß den Nitratstickstoff wieder reduzieren. Man nimmt an, Daß diese Reduktion sich über das Nitrit vollzieht.

Aus diesen Feststellungen darf nicht der Schluß gezogen werden, daß die Pflanze durchaus auf Nitratstickstoff angewiesen ist. Sie vermag auch Ammoniakstickstoff zu verwenden. Die Feststellung dieser Tatsache stieß auf Schwierigkeiten. Werden nämlich Ammonsalze in den Boden, auf dem die Pflanze wächst, gebracht, so beginnt sofort die Überführung in Nitrat durch die vorhandenen Bakterien. Man mußte, um zu einer eindeutigen Lösung der Frage der direkten Verwertbarkeit des Ammoniakstickstoffs durch die Pflanzen zu gelangen, diese auf sterilem Boden, d. h. bei völliger Abwesenheit von Mikroorganismen züchten. Es zeigte sich, daß die Pflanzen unter günstigen Bedingungen den Ammoniakstickstoff gerade so gut verwerten konnten, wie den Nitratstickstoff. Für die Annahme, daß die Pflanze den letzteren nach erfolgter Aufnahme zuerst oxydiert, bevor sie ihn benützt, liegt keine Beobachtung vor. Es ist dies auch nicht sehr wahrscheinlich.

Unter normalen Verhältnissen wird die Pflanze immer in die Lage kommen, Nitratstickstoff reduzieren zu müssen.[1]) Man hat nun daran gedacht, ob nicht schon an dieser Stelle Beziehungen zu Produkten angeknüpft werden, die bei weiteren Umwandlungen zu Aminosäuren führen. Es wäre denkbar, daß zugleich mit der Kohlensäure auch die Salpetersäure reduziert würde, und gleichzeitig die entstehenden Produkte in Reaktion treten. Es wäre in diesem Falle die Stickstoffassimilation eben so gut ein lichtchemischer Vorgang, wie die Assimilation von Kohlensäure und Wasser. *Baudisch*[2]) suchte diese Ansicht durch Versuche zu stützen. Er zeigte, daß Nitrate und Nitrite bei Gegenwart von Methylalkohol oder von Formaldehyd durch Lichtenergie leicht bis zu Ammoniak oder Aminen reduziert werden. Durch Zusatz von leicht oxydablen Substanzen ließ sich die Reduktion stark beschleunigen. Die Sauerstoffabspaltung konnte direkt verfolgt werden. *Baudisch* gründet auf seine interessanten Beobachtungen eine Hypothese der Bildung von Aminosäuren im Pflanzenorganismus. Er geht von dem Gedanken aus, daß die bei der Reduktion des Nitratstickstoffs auftretende Nitrosylgruppe $>N.OH$ bzw. $>N\langle^{O}_{H}$, die sehr reaktionsfähig ist, eine ähnliche Rolle im Organismus spiele, wie die Aldehydgruppe, $-C\langle^{O}_{H}$, die nach allen Beobachtungen ohne Zweifel bei

[1]) Vgl. hierzu *Benjamine Moore:* Proceed. Royal Soc. Serie B. **90**. 158 (1918).

[2]) *Oskar Baudisch:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **44**. 1009 (1911); **49**. 1148, 1159, 1176 (1916). — Zentralbl. f. Bakt. (2). **32**. 520 (1917). — *O. Baudisch* und *Erwin Mayer:* Ebenda. **45**. 1771 (1912); **46**. 115 (1913). — Vgl. auch *Oskar Baudisch* und *J. H. Evert:* Ebenda. **45**. 1775 (1912). — *O. Baudisch* und *G. Klinger:* Ebenda. **49**. 1167 (1916). — Vgl. dazu auch *Oskar Loew:* Biochem. Zeitschr. **41**. 224 (1912).

ungemein vielen Umsetzungen entsteht und zu den mannigfaltigsten Reaktionen führt.

Belichtet man Methylalkohol und Kaliumnitrit, so wird aus letzterem Sauerstoff abgespalten. Er oxydiert den Methylalkohol zu Formaldehyd. Dieser reagiert in statu nascendi mit dem gebildeten Nitrosylkalium. Es entsteht Formhydroxamsäure:

$$CH_3(OH) + KNO_2 = KNO + \underbrace{O + CH_3(OH)}_{\downarrow}$$

$$H.C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix} + H_2O.$$

Methyl-alkohol — Nitrosyl-kalium — Formal-dehyd

$$H.C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix} + KNO = H.C\begin{smallmatrix}\nearrow OH\\ \searrow NOK.\end{smallmatrix}$$

Formal-dehyd — Nitrosyl-kalium — Form-hydroxam-saures Kalium.

Als Zwischenprodukt tritt wahrscheinlich Nitrosomethylalkohol: $\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix}\!\!>C<\!\!\begin{smallmatrix}OH\\NO\end{smallmatrix}$ auf. Dieser lagert sich in Azi-nitromethan, $H_2C:NO.OH$, um.

Bei weiterer Belichtung verschwindet die Formhydroxamsäure. Es geht die Reduktion weiter. *Baudisch* nimmt nun an, daß Azi-nitromethan die weiteren Synthesen in der Pflanze vermittelt. Es erscheint uns wenig wahrscheinlich, daß diese Art der Assimilation von Stickstoff die gewöhnliche ist. Da wir jedoch keine einzige Tatsache kennen, die eine bestimmte Art der Einfügung des Stickstoffs in bestimmte Kohlenstoffketten sicherstellt, so ist jede Arbeitshypothese, die sich auf direkte Beobachtungen stützt, wertvoll. Es kann nicht genug betont werden, daß man einen großen Fehler begehen würde, wollte man den ganzen Assimilationsvorgang ausschließlich von einer bestimmten Vorstellung aus aufzuklären versuchen. Es ist sehr wohl möglich, daß die Pflanzenzelle nach mannigfachen Plänen arbeitet.

Schließlich wollen wir noch einer interessanten Beobachtung von *Walther Loeb*[1]) gedenken. Setzte er Dämpfe von Formamid der stillen elektrischen Entladung aus, so bildete sich Oxamid. Formamid ist als erstes Produkt der Einwirkung von Ammoniak auf Kohlenoxyd aufzufassen:

$$CO + NH_3 = H.CO.NH_2$$

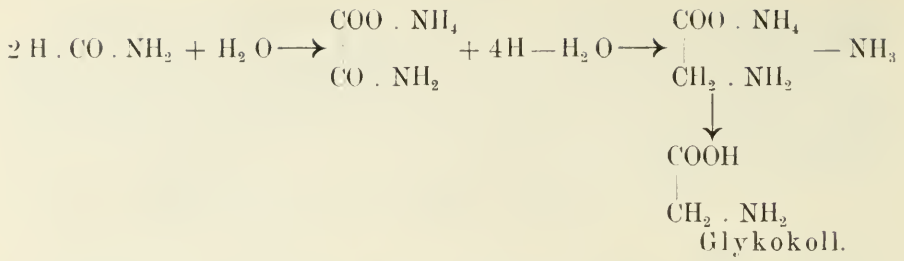
Formamid

$$2\,H.CO.NH_2 - 2\,H \longrightarrow \begin{matrix}CO.NH_2\\ |\\ CO.NH_2\end{matrix}$$

Formamid. — Oxamid.

Wird das Formamid in wässeriger Lösung angewandt, so bildet sich oxaminsaures Ammonium, das durch Reduktion das Ammoniumsalz der Aminoessigsäure liefert, d. h. es hat sich Glykokoll gebildet:

[1]) *Walther Loeb:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 46. 684 (1913).



Es war somit geglückt, aus Kohlensäure, Wasser und Ammoniak — das Formamid kann man sich, wie schon betont, aus Kohlensäure bzw. Kohlenoxyd und Ammoniak entstanden denken — eine Aminosäure zu gewinnen. Eine weitere Möglichkeit für die Bildung der Aminosäuren in der Pflanzenwelt ist damit gegeben.

Für das Verständnis der Wege, die die Pflanze bei der Bildung der Aminosäuren einschlägt, ist es von der größten Bedeutung zu erfahren, ob sie nur bei Gegenwart von Lichtenergie eintritt. Es hat sich gezeigt, daß die Eiweißbildung auch im Dunkeln erfolgt. Voraussetzung ist, daß der Pflanze Kohlehydrate zur Verfügung stehen. Es scheint somit für diesen Fall der ziemlich sichere Nachweis erbracht, daß eine Bildung von Aminosäuren auf Kosten von Kohlehydraten erfolgen kann. Die zur Reduktion der Salpetersäure notwendige Energie wird bei Abwesenheit von Lichtenergie durch Oxydationsvorgänge geliefert. Auch die Pflanzenzelle baut ihre organischen Stoffe stufenweise ab und macht dabei Energie frei. Sie verbraucht Sauerstoff und atmet Kohlensäure aus. Am Tage wird dieser Vorgang durch die Kohlensäureassimilation und Sauerstoffabspaltung verdeckt. Es ist möglich, daß die Bildung der Aminosäuren überhaupt in keinem direkten Zusammenhang mit der Lichtenergie steht, sondern vielmehr immer in den gleichen Bahnen verläuft. Die Steigerung der Eiweißbildung bei Beleuchtung könnte vielleicht darauf beruhen, daß durch die Assimilation der Kohlensäure und des Wassers den Pflanzenzellen in vermehrter Menge Kohlehydrate und Materialien zur Bildung von Energie zur Verfügung gestellt werden. Es ist jedoch auch möglich, daß die Pflanze die Bildung der Aminosäuren auf verschiedene Arten bewirken kann. Bald benutzt sie vielleicht Lichtenergie, bald bereitet sie sich die nötige Energie durch Abbau organischer Verbindungen.

Der Bildung von Nitrit- bzw. Nitratstickstoff aus Ammoniakstickstoff steht ein interessanter entsprechender Vorgang zur Seite. Wir kennen nämlich Lebewesen, die Schwefelwasserstoff zu Schwefel oxydieren können. Es sind dies die in der Natur sehr verbreiteten Schwefelbakterien.[1]) Sie sind zuerst in Schwefelquellen aufgefunden worden. Besonders eingehend untersucht worden ist die Gruppe Beggiatoa. Der Vorgang verläuft, wie folgt: $H_2S + O = H_2O + S$. Der gebildete Schwefel wird zunächst in der Zelle abgelagert oder auch sofort zu Schwefelsäure oxydiert. Beide Vorgänge, die Schwefelbildung und die Entstehung der Schwefelsäure, verlaufen exotherm. Die Schwefelbakterien spielen im Kreislauf

[1]) *Winogradsky:* Botan. Ztg. 439 (1877). — *Ormeliansky:* Zentralbl. f. Bakt. 14. (2). 769 (1903). — *M. Düggeli:* Neujahrsbl. der Naturforsch. Gesellsch. Zürich. 121 (1919).

des Schwefels die gleiche Rolle, wie die nitrifizierenden in dem des Stickstoffes. Der tierische Organismus gibt den größten Teil des Schwefels in oxydierter Form nach außen ab. Gehen Pflanzen und Tiere zugrunde, dann entsteht bei der Zerstörung der organischen Substanz durch Mikroorganismen Schwefelwasserstoff. Er würde in die Luft entweichen, wenn nicht die genannten Bakterien eingreifen und durch Bildung von Schwefel diesen festlegen würden. Die gebildete Schwefelsäure bindet sich mit Basen zu Sulfaten und kann in dieser Form von den Pflanzen verwendet werden. Es muß dann wieder zu einer Reduktion kommen, denn in den Proteinen ist bis jetzt nur die Thio- = SH-Gruppe aufgefunden worden. Einzelheiten über den Vorgang der Reduktion sind nicht bekannt.

Interessant ist ferner die Beobachtung, daß es Bakterien gibt, die Wasserstoff oxydieren können.[1]) Sie sind imstande, mit Kohlensäure und Wasserstoff auf einem mineralischen Nährboden zu leben und organische Substanz zu bilden.

Nicht alle Pflanzen verfügen über Chlorophyll. Manche sind ebenso, wie der tierische Organismus, auf Kohlenstoffketten angewiesen. Sie können diese nicht selbst von Grund aus, d. h. von Kohlensäure und Wasser ausgehend, bilden. Wir nennen derartige Pflanzen Parasiten. Außerdem kennen wir Pflanzen, die teils selbst Kohlensäure und Wasser assimilieren, teils bestimmten Organismen, auf deren Kosten sie leben, Nährstoffe entziehen. Es sind dies die Saprophyten.

Es ist von großem Interesse, das Verhalten dieser Pflanzenarten und ferner von Gliedern der einfacheren Formen der Pflanzenwelt, wie der Pilze, Flechten und Bakterienarten, gegenüber bestimmten Arten von stickstoffhaltigen Nahrungsstoffen zu verfolgen. Man kann z. B. Pilze auf verschiedenen Aminosäuren züchten oder ihnen Polypeptide oder Peptone als ausschließliche Stickstoffquelle geben. Aspergillus niger z. B. gedeiht ganz gut auf solchen Substraten.[2]) Er bereitet seine Proteine insofern unabhängig von der dargebotenen Stickstoffnahrung, als ihre Zusammensetzung z. B. von der Art der dargebotenen Aminosäuren nicht beeinflußt wird.[3]) Offenbar wird aus den Aminosäuren der Stickstoff in Form von Ammoniak abgespalten und dann die Synthese der einzelnen Aminosäuren in die Wege geleitet. Werden zusammengesetzte Verbindungen, wie Peptone oder Polypeptide oder Proteine gegeben, dann erfolgt wahrscheinlich eine Hydrolyse, der sich dann die Desaminierung der Bausteine (Aminosäuren) anschließt. Auch die chlorophyllfreien Parasiten dürften wohl kaum vom Wirte fertige Proteine bzw. hochmolekulare Peptone übernehmen, ohne sie vorher umgebaut zu haben. Auch hier wird der Verwertung eine weitgehende Hydrolyse vorausgehen.

---

[1]) *Kaserer:* Zentralbl. f. Bakt. **16**. (2). 681 (1906). — *Lebedeff:* Ber. d. bot. Gesellschaft. **27**. 598 (1909).

[2]) Vgl. z. B. *E. Marchal:* Zeitschr. f. Bakt. u. Parasitenkde. 1. (2). 1753 (1895). — *Beijerinck:* Botan. Ztg. 45 (1890); Zentralbl. f. Bakt. **13**. 368 (1893). — *F. Czapek: Hofmeisters* Beiträge. **1**. 542 (1902). — *O. Emmerling:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellschaft. **35**. 2289 (1902); Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde. **10**. (2). 273 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Y. Teruuchi:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 391 (1906). — *M. Raciborski:* Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie. Classe des Sc. mat. et nat. Oktober 1909. — *Al. Kossowicz:* Zeitschr. f. Gärungsphysiol. **2**. 51. 55. 59 (1912).

[3]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **64**. 179 (1905).

Besonders interessant ist die Beobachtung, daß es Pflanzen gibt, die mit mannigfaltigen Vorrichtungen zum Fangen und Verdauen von Tieren ausgestattet sind. Man hat sie fleischfressende Pflanzen genannt. Diese Bezeichnung ist nicht sehr glücklich gewählt, weil es sich nicht um ein Fressen, sondern um eine Verdauung handelt. Es darf jetzt wohl als sicher festgestellt betrachtet werden, daß diese eigenartigen Pflanzen, wie Drosera, Nepenthes, Dionaea, Utricularia usw. ein Sekret abgeben, das verdauen kann. Sicher werden nicht nur Eiweißstoffe zerlegt, sondern auch andere zusammengesetzte Nahrungsstoffe, wie Fette und Kohlehydrate. Das eiweißspaltende Ferment scheint in die Gruppe des Pepsins zu gehören.[1]) Es ist auffallend, wie wenig dieser in jeder Hinsicht interessante und wichtige Vorgang erforscht ist! Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß oft der Vermutung Ausdruck gegeben worden ist, daß die genannten Pflanzen mit Mikroorganismen zusammen die Verdauungsvorgänge vollziehen. Es soll sich eine Art von Symbiose finden. Manche Forscher sind sogar der Meinung, daß die Pflanze nur ein Sekret abgebe, das zum Festkleben der Tiere — Insekten — diene, während die Verdauung durch Bakterien herbeigeführt werden soll.

Schließlich sei noch erwähnt, daß der Nachweis geglückt ist, daß auch chlorophyllhaltige Pflanzen organische Verbindungen verschiedener Art direkt aufnehmen können.[2]) Handelt es sich um zusammengesetzte Verbindungen oder um solche, die nicht ohne weiteres zur direkten Verwertung geeignet sind, so werden die Pflanzenzellen genau so, wie die Tierzellen, einen Ab- und Umbau eintreten lassen.

Sehr mannigfaltigen Verhältnissen in bezug auf die Ernährung und den Stoffwechsel begegnen wir bei den Bakterien. Manche davon können wir direkt an der Eigenart, wie sie bestimmte Verbindungen abbauen, erkennen. Es sei an die Bildung von Essigsäure durch manche Bakterien[3]), an die Buttersäure liefernden Mikroorganismen usw. erinnert. Wir wissen aus Erfahrung, daß die Art der Zusammensetzung eines Nährbodens entscheidend für die Züchtung zahlreicher Mikroorganismen ist. Manche bevorzugen als Stickstoffquelle Nitrate oder Nitrite, andere verlangen Ammonsalze, wieder andere bestimmte Peptongemische und noch andere gedeihen nur auf eiweißhaltigen Flüssigkeiten. Für die künstliche Züchtung der einzelnen Bakterien ist die Auffindung des geeigneten Nährbodens das Entscheidende. Einmal können wir dann eine Reinkultur züchten und mit ihr Beobachtungen anstellen. Wir können ferner mittels eines bestimmten Nährbodens unter Umständen aus einem Gemisch von Mikroorganismen eine bestimmte Art herauszüchten. Es wird dies dann der Fall sein, wenn für die übrigen Lebewesen die Bedingungen ungünstige und für die eine Bakterienart günstige sind. Wir gelangen so zu einer Reinkultur, indem wir für zahlreiche Bakterien die Existenzbedingungen vernichten. Wird

[1]) *Emil Abderhalden* und *Yutaka Teruuchi:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **49**. 21 (1906).

[2]) Vgl. *H. Acton:* Proceed. of the Royal Soc. London. **47**. 150 (1890). — *J. Laurent:* C. r. de l'Acad. des Sc. **125**. 887 (1897); **135**. 870 (1902). — *Mazé* und *Perrier:* Ebenda. **139**. 470 (1904). — *J. Lefèvre:* C. r. de l'Acad. des Sc. **141**. 211, 664, 834, 1035 (1905); **142**. 287 (1906); **143**. 322 (1906). — *V. Grafe:* Sitzungsber. d. Kaiserl. Akademie d. Wissensch. in Wien. Math.-naturw. Kl. **118**. 1 (1909).

[3]) Vgl. hierzu z. B. *Franz Lafar:* Die Essigsäuregärung. Gustav Fischer. Jena 1913.

erst die Chemie der Proteine weiter fortgeschritten sein, dann wird man wahrscheinlich nicht mehr so sehr, wie bisher, auf tastende Versuche im Aufsuchen der geeigneten Art der Ernährung der Mikroorganismen angewiesen sein. Man wird durch das Studium des Abbaues bestimmter Abkömmlinge des Eiweißes feststellen, welche Abbaustufen gebildet werden.[1]) Die Eigenart des Abbaus bestimmter Verbindungen ist ohne Zweifel für manche Mikroorganismen ebenso charakteristisch, wie ihr morphologisches Verhalten und ihre übrigen biologischen Eigenschaften. Unter natürlichen Verhältnissen finden wir wohl nur selten Reinkulturen von Bakterien. Meistens treten Kolonien verschiedenartiger Vertreter dieser kleinsten Lebewesen auf. Sie bereiten oft zusammen den Nährboden für weitere Bakterienarten vor. Die Gewebe des Pflanzen- und Tierorganismus bilden häufig diesen Nährboden. Gewiß vermag sich mancher Bazillus nur deshalb anzusiedeln, weil schon ein anderer, wenig beachteter den Boden vorbereitet hat. Umgekehrt wird manches Lebewesen zugrunde gehen, weil es die vorhandenen Stoffe nicht angreifen kann. Auch die einzelne Zelle muß imstande sein, die ihr gebotenen organischen Verbindungen in geeigneter Weise zu zerlegen, sei es nun, daß sie Baumaterial zum Ausbau des eigenen Zelleibes oder zum Aufbau einer neuen Zelle braucht, sei es, daß sie Energie zur Verfügung haben muß. Überall begegnen wir den gleichen Grundzügen im Stoffwechsel. Nirgends beobachten wir eine direkte Verbrennung von Substraten mittels des Sauerstoffs. Stets kehrt der stufenweise Abbau der einzelnen organischen Stoffe wieder. Überall finden sich Fermente, die in mehr oder weniger spezifischer Weise auf bestimmte Produkte eingestellt sind. Wird man die Bedingungen, unter denen ein bestimmtes Lebewesen den Abbau von Gewebe vollziehen kann, besser kennen, dann wird es auch möglich sein, bei bestimmten Infektionen diese so zu ändern, daß ein für das betreffende Lebewesen ungeeigneter Nährboden entsteht und damit seine Daseinsbedingungen vernichtet sind.

Von besonderem Interesse sind jene Bakterienarten, die aus Nitraten freien Stickstoff bilden. Sie sind außerordentlich verbreitet und bevölkern den Ackerboden in großer Zahl. Ihre Entdeckung verdanken wir *Davy*.[2]) Daß die Stickstoffbildung aus Nitraten erfolgt, ist jedoch erst von *Gayon* und *Dupetit*[3]) bewiesen worden. Die Abspaltung des Stickstoffs erfolgt wahrscheinlich in mehreren Teilvorgängen. Es entsteht salpetrige Säure, und diese wird dann zu Stickstoff reduziert. Es sind eine ganze Reihe von Mikroorganismen bekannt, die Nitrate in Nitrite verwandeln können. Hierher gehören z. B. das den Darm bevölkernde Bacterium coli commune und der Bacillus pyocyaneus. Die Abspaltung des Stickstoffs erfolgt durch das Bacterium denitrificans. Der genauere Vorgang der Denitrifikation ist noch unbekannt. Bei dem Vorgang der Nitritbildung aus Nitraten und ferner der Stickstoffabspaltung aus den Nitriten wird Energie frei und ferner auch Sauerstoff, die beide von jenen Mikro-

[1]) Vgl. z. B. *Emil Abderhalden, L. Pincussohn* und *Adolf Walter:* Zeitschr. für physiol. Chemie. 68. 471 (1910). — *Wolfgang Weichardt:* Zentralblatt f. d. gesamte Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 5. 131 (1910). — Vgl. ferner die Lehrbücher und Sammelwerke über Mikroorganismen, z. B. *Walther Kruse:* Allgemeine Mikrobiologie. F. C. W. Vogel. Leipzig 1910.

[2]) *H. Dary:* Elemente der Agrikultur-Chemie. 408 (1814).

[3]) *Gayon* und *Dupetit:* Compt. rend. de l'Acad. des Scienc. 95. 644 (1882).

organismen, die diese Umwandlungen vollziehen können, verwertet werden.

Der tierische Organismus übernimmt von der Pflanze gebundenen Stickstoff, und zwar zum größten Teil in Form von Eiweiß. Er gibt ihn während des Lebens wieder in gebundener Form ab. Der Harn enthält stickstoffhaltige organische Verbindungen und ebenso der Kot. Diese Produkte werden zum größten Teil durch die nitrifizierenden Bakterien des Bodens in Salpeter übergeführt. Die Pflanze nimmt den Stickstoff in dieser Form auf, reduziert ihn und verbindet ihn mit Kohlenstoff und Wasserstoff zu Aminosäuren. Stirbt ein Tier, dann vollzieht sich der gleiche Vorgang. Zunächst tritt ein umfassender Abbau der Zellbestandteile durch die in den Zellen enthaltenen Fermente ein. Die Reaktion der Zellen ändert sich. Die Regulation des Stoffwechsels hat aufgehört. Alles geht nun drunter und drüber. Proteine zerfallen in Peptone und Aminosäuren, Fette werden gespalten und Polysaccharide zerlegt. Bald dringen vom Darmkanal aus Bakterien in die Gewebe ein. Sie erhalten von außen Zuzug. Auch größere Tiere, wie Insekten mannigfaltiger Art und insbesondere Käfer, nehmen am Zerstörungsvorgang teil. Schließlich bleibt von der ganzen Struktur der Gewebe nichts mehr übrig. Es wird Baustein von Baustein gelöst. Nichts erinnert mehr an den feinen Bau der Bestandteile der Zellen, nichts mehr an die mannigfaltigen Vorgänge, die sich noch vor kurzem unter Vermittlung eben der Stoffe, die jetzt in Trümmern vor uns liegen, in ungezählten Zellen vollzogen haben. Aus den einzelnen Verbindungen des Organismus sind durch alle möglichen Zwischenstufen hindurch Kohlensäure, Wasser, Ammoniak, Schwefelwasserstoff usw. entstanden. Mikroorganismen haben in letzter Linie diesen Abbau vollendet. Sie vermitteln auch den Weg zu neuem Leben. Sie bilden aus Schwefelwasserstoff Schwefel und Schwefelsäure. Sie lassen aus dem Ammoniak über Nitrite Nitrate hervorgehen. Die organischen Bestandteile des zugrunde gegangenen Organismus sind auch zur Stelle, und so sind alle Bedingungen gegeben, um von neuem Leben erblühen zu lassen. Ein Samenkorn genügt — ja eine einzige Zelle! Da, wo eben noch ungezählte Mikroorganismen ein hoch organisiertes Lebewesen in einen Trümmerhaufen verwandelt haben, sproßt ein Keimling empor. Er entfaltet sich mächtig. Neue Zellen und Gewebe werden gebildet. Das tote Material wird in Berührung mit den Zellen zu einem integrierenden Bestandteil von lebhaft funktionierenden Gebilden. Die Pflanze erblüht. Auch sie ist außerordentlich reichhaltig ausgestaltet und in jeder Beziehung ein Kunstwerk. Schon naht sich ein Tier und zerstört die ganze Pracht. Seine Zähne vernichten das feine Gefüge der Gewebe. Im Magendarmkanal werden die zusammengesetzten Zellbestandteile in ihre Bausteine zerlegt. Manche von ihnen werden Bestandteile von Zellen. Sie erfüllen neue Funktionen. Andere dienen nur als Energiequelle. Wieder andere liefern Fermente oder sonstige wichtige Sekret- und Inkretstoffe. Schließlich gelangen auch diese Stoffe früher oder später nach außen, um wieder von neuem in den ewig sich wiederholenden Reigen einzutreten. Bald ist ein Element Bestandteil des Bodens, von Gesteinen usw., bald erfüllt es eine wichtige Funktion in einer Pflanzen- oder Tierzelle. Ohne die Mikroorganismen wäre dieser Reigen unmöglich. Er würde durchbrochen. Die Tierwelt könnte zunächst auf Kosten der vorhandenen Pflanzen weiterleben. Es würde jedoch keine

Brücke oder doch nur eine unzulängliche zu den Pflanzen hinüberführen. Zwar könnten viele Pflanzen mit Ammoniak auskommen. Die Umwandlung in Nitrat ist nicht unbedingt notwendig. Es würden jedoch die Tierleichen nicht in ihre Bestandteile aufgelöst werden können. Zwar könnten die Zellfermente aus den zusammengesetzten Verbindungen bis zu einem gewissen Grade die Bausteine bereiten. Es würde jedoch die Ammoniakbildung sich gar nicht oder nur unvollständig vollziehen. Kurz, die Pflanzen würden die von ihnen dem Tier übergebenen Stoffe nicht in einer für sie brauchbaren Form zurückerhalten. Zuerst würden die Pflanzenfresser notleiden. Das Pflanzenreich müßte zurückgehen, wenn sich nicht, was wohl möglich wäre, Pflanzenarten finden würden, die sich den neuartigen Bedingungen anpassen könnten.

Auch die Pflanzen werden, wenn sie zugrunde gehen, schließlich von Mikroorganismen in ihre Bestandteile aufgelöst. Diese dienen dann anderen Pflanzen wieder als Nahrung. Es ist klar, daß der fortwährende Abbau aller möglichen organischen Materialien tierischer und pflanzlicher Herkunft dazu führen muß, daß der Boden die verschiedenartigsten Stufen der Zerlegung aufweist, d. h. auch immer neben Ammoniak und Salpeter organisch gebundenen Stickstoff enthält.[1]) Dazu kommen dann in großen Mengen zugrunde gehende Bakterien, die auch alle möglichen Zerfallsprodukte liefern. So hat man z. B. verschiedene Aminosäuren und Purinbasen[2]) aus dem Boden gewonnen. Manche Mikroorganismen bevorzugen diese Stickstoffquellen und gehen nicht direkt von Ammoniak oder gar Salpeter aus, wenn sie ihre Stoffwechselvorgänge durchführen. Die ungezählten Arten von kleinsten Organismen im Ackerboden zeigen, daß auch hier das Leben in vollster Blüte steht.

Nicht immer vollzieht sich der Wechsel zwischen Pflanze und Tier für das einzelne Element so rasch. Oft wird das eine oder andere Element auf lange Zeit hinaus aus dem Reigen ausgeschaltet. Jahrtausende lang wird Kohlenstoff in den Kohlenlagern festgehalten. Ferner verkünden mächtige Salpeterlager in vielen Gegenden, daß auf lange Zeit hinaus Stickstoff festgelegt worden ist. Die gewaltigen Petroleumquellen enthalten ebenfalls Stoffe, die vor Tausenden von Jahren den Reigen zwischen Pflanze und Tier mitgemacht haben, nunmehr aber auf lange Zeit hinaus der unbelebten Natur übergeben sind. Der Mensch reiht diese Produkte wieder in den Kreislauf der Elemente ein. Kohle, die vor ungezählten Jahren der Atmosphäre in Form von Kohlensäure angehört hatte und in allen möglichen Pflanzen- und Tierarten Baustein von Zellen gewesen war, wird durch Verbrennung wieder in Kohlensäure übergeführt. Sonnenenergie, die vor Jahrtausenden den Erdball bestrahlt hatte, wird wieder frei! Die Kohlensäure wird von Pflanzen assimiliert und damit gehört ihr Kohlenstoff wieder dem ewig wechselnden Reigen in der unbelebten und belebten Natur an. Bald baut er Zellen einer Pflanze auf, bald ist er Bestandteil z. B. einer hoch organisierten Zelle des Zentralnervensystems eines Tieres. Den Salpeter übergeben wir als Düngemittel einfach dem Boden und bewirken dadurch allein, daß sein Stickstoff wieder in den Kreislauf eintritt.

[1]) Vgl. u. a. *Oswald Schreiner* und *Edmund C. Shorey:* Journ. of Biol. Chem. 8. 385 (1910); 8. 381 (1910).

[2]) Vgl. hierzu *Grandeau:* Cours d'agriculture de l'école forest. Chimie et physiol. appliquée à l'agriculture. Paris 1879.

So würde denn im großen und ganzen der Kreislauf des Stickstoffs als ein abgeschlossener erscheinen, wenn nicht die Stickstoff aus Salpeter abspaltenden Bakterien wären! Beständig wird in großer Menge Stickstoff aus seiner Bindung losgelöst und der Atmosphäre übergeben. Wir müssen zunächst feststellen, wie der Pflanzen- und Tierorganismus sich gegenüber dem freien Stickstoff verhält. Es wurde schon frühzeitig von *Boussingault* (1851) bewiesen, daß die chlorophyllhaltigen Pflanzen den Stickstoff der Atmosphäre nicht verwenden können. Dagegen wird das Ammoniak der Luft verwertet. Es kommt jedoch unter normalen Verhältnissen nur in Spuren in der Atmosphäre vor. Auch spätere Versuche ergaben immer wieder, daß die höher organisierten Pflanzen mit dem freien Stickstoff nichts anzufangen wissen. Im tierischen Organismus nimmt er ebenfalls nicht an irgendwelchen Stoffwechselvorgängen teil und wird auch nicht aus seinen Verbindungen in Freiheit gesetzt.[1])

Der Kreislauf des Stickstoffs zwischen Pflanze und Tier und umgekehrt vollzieht sich in gebundener Form. Es müßte somit jede Infreiheitsetzung von Stickstoff als eine Schädigung der Organismenwelt aufgefaßt werden, falls sich in der Natur keine Vorrichtungen fänden, um diese Verluste wieder auszugleichen. Allmählich müßte der Boden an gebundenem Stickstoff verarmen. Der Vegetation würden bald enge Grenzen gesteckt sein; ja schließlich müßten ihr die Existenzbedingungen entzogen werden. Es wird allerdings beständig ein Teil des atmosphärischen Stickstoffs bei elektrischen Entladungen der Luft oxydiert und dann mit den Niederschlägen (Regen, Schnee) dem Boden zugeführt, doch werden auf diesem Wege nur sehr geringe Mengen von Stickstoff in die gebundene, der Pflanze zugängliche Form übergeführt. Auch bei der Verdunstung von Wasser werden geringe Mengen von Ammoniumnitrit gebildet.

Viel wichtiger als die genannten Arten der Bindung von Stickstoff ist die Überführung von freiem Stickstoff in die gebundene Form durch Bakterien und Fadenpilze. Schon *Berthelot*[2]) hatte festgestellt, daß im Boden eine Anreicherung von Stickstoff stattfinden kann. Bald gelang es auch Bakterien nachzuweisen, die den freien Stickstoff der Luft binden können. Zunächst wurde von *Winogradsky* ein streng anaërober Bazillus, Bacillus oder Clostridium Pasteurianum, im Ackerboden aufgefunden.[3]) Er ist auch im Meeresboden vorhanden. Er kommt mit aëroben Bakterien zusammen vor. Diese beseitigen die letzten Spuren von Sauerstoff und vermitteln auf diesem Wege dem Bacillus Pasteurianum die Bedingungen zu seiner Tätigkeit. Die Bindung von Stickstoff erfordert Energie. Sie wird durch Abbau von Kohlehydraten in den Zellen der Bakterien frei und zur Verfügung gestellt. Es ergab sich, daß nicht alle Kohlehydrate verwertet werden. Glukose, Lävulose und Rohrzucker werden vom Bacillus Pasteurianum leicht angegriffen, dagegen erwiesen sich Laktose,

[1]) *August Krogh:* Skand. Arch. f. Physiol. **18**. 364 (1906). — *Carl Oppenheimer:* Biochem. Zeitschr. **1**. 177 (1906); **4**. 328 (1907).

[2]) *Berthelot:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **101**. 775 (1885); **104**. 205, 625 (1887); **106**. 569, 1049, 1214 (1888); **107**. 372 (1888); **108**. 700 (1889); **109**. 277, 417 (1889); **115**. 569 (1892); **116**. 842 (1893).

[3]) *Winogradsky:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **116**. 1385 (1893); **118**. 353 (1894). — Vgl. weitere Literatur bei *Hans Pringsheim:* Zentralbl. f. Bakt., Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten. **20**. 248 (1908).

Stärke und Zellulose als nicht verwertbar. Bacillus Americanus zeigt ein ganz entsprechendes Verhalten.[1])

Wir kennen außerdem noch aërobe Bakterien, die Stickstoff binden können. Auch sie brauchen Kohlehydrate zur Assimilation des freien Stickstoffs. Sie sind im Ackerboden und auch im Meere außerordentlich stark verbreitet. Sie gehören der Gattung Azotobakter an. Humus und Kalk begünstigen die Entwicklung dieser Bakterienarten außerordentlich. Es ist ferner festgestellt worden, daß einige Nostocarten Stickstoff binden können. Da diese Algenarten sich die Kohlehydrate zur Bestreitung des zur Stickstoffbindung erforderlichen Energieaufwandes selbst aufbauen können, so sind sie unter den Lebewesen ganz besonders günstig gestellt, denn sie können den Kohlenstoff, den Sauerstoff und den Stickstoff der Luft entnehmen und sind nur zur Gewinnung von Wasserstoff und vor allem der Salze auf den Boden angewiesen. Derartige Lebewesen müssen als Pioniere zur Schaffung von Lebensbedingungen für anspruchsvollere Lebewesen ganz besonders geeignet sein. Wir treffen sie denn auch z. B. auf verwitternden Gesteinen. Haben sie eine Zeitlang diese unwirtlichen Stellen bewohnt, dann werden durch sie allmählich Bedingungen geschaffen, unter denen andere Lebewesen, zunächst vor allem Bakterien, gedeihen können. Ganz allmählich folgen dann Algen, Pilze und Flechten, bis schließlich Kulturland gewonnen ist, auf dem Phanerogamen aller Art sich halten können.

Während die bisher genannten, freien Stickstoff bindenden Lebewesen frei im Ackerboden oder im Schlick des Meeresgrundes und dem Plankton des Meer- und Süßwassers vorkommen, gibt es eine ganze Anzahl von Bakterien, die offenbar stets in Symbiose mit bestimmten Pflanzen leben. Es ist eine alte Erfahrung, daß manche Pflanzen, wie z. B. die Leguminosen, den Boden an Stickstoff anreichern, während andere, wie z. B. die Gramineen, diesem ausschließlich solchen entziehen. Aus diesem Grunde wird der praktische Landwirt im allgemeinen auf demselben Boden nie hintereinander Getreide bauen, sondern abwechselnd Leguminosen und Gramineen. Vollständig aufgeklärt worden ist der ganze Vorgang, der diesem eigentümlichen Verhalten zugrunde liegt, durch die Untersuchungen von *Hellriegel*[2]) und *Willfarth*.[3]) Sie stellten zunächst in einwandfreier Weise die Stickstoffbindung durch die Leguminosen fest und fanden, daß diese Fähigkeit in Zusammenhang mit der Ausbildung der sogenannten Wurzelknöllchen dieser Pflanzen steht. Es ließ sich auch zeigen, daß auf sterilem Boden kultivierte Leguminosen zur Knöllchenbildung gezwungen werden können, wenn ein Aufguß von gewöhnlichem Ackerboden zugefügt wird. Offenbar müssen im Ackerboden Mikroorganismen vorhanden sein, die die Knöllchenbildung veranlassen. Durch Erhitzen verliert der Bodenaufguß seine Wirksamkeit. Ganz anders verhalten sich die Gramineen. Sie lassen sich in ihrer Stickstoffaufnahme durch Bodenaufguß nicht beeinflussen. Ihre Stickstoffassimilation ist nur abhängig vom Nitrat-

[1]) Vgl. *Hans Pringsheim:* Zentralbl. f. Bakt. **16** (2). 795 (1906); **20**. 248 (1908).

[2]) *H. Hellriegel:* Tageblatt der Naturforscher-Vers. Berlin. 290 (1886).

[3]) *Willfarth:* Tageblatt der Naturforscher-Vers. Wiesbaden. 362 (1887). — *H. Hellriegel* und *H. Willfarth:* Zeitschr. d. Vereins f. Rübenzuckerindustrie. Beilageheft. 234 (1888) und Berichte d. Botan. Gesellsch. **7**. 138 (1889). — Vgl. die weitere Literatur bei *J. Vogel:* Zentralbl. f. Bakteriol. und Parasitenkunde. **15**. II. 33 (1905).

gehalt des Bodens. Der freie Stickstoff kommt für sie gar nicht in Betracht. Die Leguminosen dagegen sind im natürlichen Boden nicht unbedingt auf den vorhandenen Salpeterstickstoff angewiesen. Werden die Leguminosen auf sterilisiertem Boden gezüchtet, dann verhalten sie sich wie die Gramineen. Sie haben die Fähigkeit verloren, sich den freien Stickstoff nutzbar zu machen, und sind nun gänzlich vom Nitratgehalt des Bodens abhängig.

Die folgenden Versuche ergeben einen Einblick in die Bedeutung der Stickstoffassimilation durch knöllchenhaltige Leguminosen. *Schloesing* und *Laurent*[1]) kultivierten Leguminosen in sterilisiertem Sande und in sterilen Glaszylindern. Der Gehalt an Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff der in diesen befindlichen Luft war genau bekannt. Bei den einen Versuchen wurde steriles Wasser zugegeben, bei den anderen solches, dem zerriebene Knöllchen zugefügt worden waren. Nach drei Monaten wurde die Luft aus den Zylindern entfernt und ihr Stickstoffgehalt bestimmt. Es ergab sich, daß er nur in den Versuchen abgenommen hatte, bei denen Wurzelknöllchen hinzugegeben worden waren. In zwei solchen Versuchen mit Beigabe von Wurzelknöllchen war das Ergebnis das folgende:

	I	II
Stickstoffgehalt der Luft bei Beginn des Versuches	2681·2 *cm*³	2483·3 *cm*³
„ „ „ „ Abschluß „ „	2652·1 „	2457·4 „
Aufgenommener Stickstoff	29·1 „ =36·5 *mg*	25·9 „ =32·5 *mg*

Noch deutlicher ergibt sich die Stickstoffaufnahme aus der folgenden Versuchsanordnung. In Versuch III waren keine Wurzelknöllchen vorhanden, wohl aber in Versuch I und II.

Stickstoff im Boden und in gesäten Leguminosensamen (Erbsen) bei Beginn des Versuches	I	II	III
	32·6 *mg*	32·5 *mg*	32·5 *mg*
Stickstoff in der Erde am Schlusse des Versuches	73·5 „	66·6 „	33·1 „
Stickstoffgewinn durch die Pflanzen	40·6 „	34·1 „	0·6 „

Die Wurzelknöllchen enthalten Bakterien, wie *Beijerinck*[2]) bewiesen hat. Sie leben in Symbiose mit dem Träger der Knöllchen. *Beijerinck* nannte den Bazillus B. radicicola. Er ist aërob und in Land und Wasser weit verbreitet. Neue Beobachtungen sprechen übrigens dafür, daß der den freien Stickstoff assimilierende Pilz nicht einheitlich ist. Es scheint, daß den verschiedenen Papilionaceenformen verschiedene Bazillenarten zukommen. Es ist nur gelungen, nahe verwandte Vertreter dieser Pflanzenfamilie wechselseitig erfolgreich mit ihren Knöllchenbakterien zu infizieren. Es gelang z. B. nicht Robiniawurzeln mit Erbsenbakterien zur Knöllchenbildung anzuregen. Sehr interessant ist es auch, daß Soja hispida in europäischem Gartenland oft keine Knöllchen erzeugt, wohl aber, wenn es mit japanischer Erde geimpft wird. Welche Bedeutung diese Entdeckungen erlangt haben, erhellt schon daraus, daß die Knöllchenbakterien Handelsprodukt geworden sind.

[1]) *Th. Schloesing* und *Em. Laurent:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **111**. 750 (1890) und ebenda. **113** 776 (1891); **115**. 881. 1017 (1892); Annal. Institut Pasteur. **6**. 65 u. 824 (1892).

[2]) *M. Beijerinck:* Botanische Zeitung. 725 (1888).

Es ist fraglich, ob diese Knöllchenbakterien nur auf die Klasse der Papilionaceen beschränkt sind. Es liegen Beobachtungen vor, wonach sie auch bei anderen Pflanzengattungen zu finden sind. So sollen sie den Ericaceen, Rhinantaceen, Elaeagnaceen, Cycadeen, Koniferen usw. zukommen. Man hat auch vermutet, daß die oft mit den Wurzeln der höheren Pflanzen symbiotisch lebenden Fadenpilze eine ähnliche Rolle spielen, wie die Knöllchenbakterien. Einstweilen lassen die vorliegenden Versuchsergebnisse noch kein bestimmtes Urteil zu. Viele Beobachtungen an den wild wachsenden Pflanzen lassen auf eine weite Verbreitung derartiger Symbiosen schließen. Wir kennen viele Pflanzen, die Jahr für Jahr in derselben Fülle an demselben Standarte immer wieder anzutreffen sind, während manche andere Arten plötzlich auftauchen, um nach einer kurzen „Blüteperiode" mehr und mehr zurückzugehen. So kann der ganze Charakter einer Waldwiese und insbesondere die Flora eines Schuttplatzes in rascher Reihenfolge sich ändern, weil offenbar die nur kurze Zeit seßhaften Pflanzen ganz und gar abgesehen von anderen Lebensbedingungen auf den Nitratgehalt des Bodens angewiesen sind.

Die Knöllchenbakterien sind von *Beijerinck*[1]) und *Prazmowski*[2]) in Reinkultur erhalten worden. Sie brauchen Eiweißstoffe zu ihrer Entwicklung. Aus dieser Beobachtung ergeben sich vielleicht Aufschlüsse über die Art der Symbiose zwischen dem Wirte und den Bazillen. Zunächst dachte man daran, daß diese den freien Stickstoff aufnehmen, ihn in irgend einer Form, wahrscheinlich als Ammoniak, verwenden und dann entweder Ammonsalze oder auch Aminosäuren bzw. Peptone der sie beherbergenden Pflanze übergeben. Nach neueren Beobachtungen scheinen jedoch die Verhältnisse nicht so einfach zu liegen. Die Wirtpflanze liefert sehr wahrscheinlich den Wurzelbazillen in irgend einer Form Kohlehydrate und Eiweißstoffe. Auf diesem Nährboden gedeihen die Bazillen und binden nun Stickstoff. Entweder wandeln sie diesen in Ammoniak um, oder sie oxydieren ihn und übergeben dann das gebildete Assimilationsprodukt der Pflanze, mit der sie zusammenleben.

Man konnte das Eindringen der Wurzelbakterien in die Wurzeln von Leguminosen direkt verfolgen. Man sieht zunächst Bakterienansammlungen an den Wurzelhaaren. Diese umgeben sich mit einer Hülle. Die Bakterienmasse dringt dann durch das Wurzelhaar in die Parenchymzellen der Wurzel ein. Diese Zellen beginnen sich lebhaft zu teilen. Die Wurzel schwillt an dieser Stelle an. Es ist ein Knöllchen entstanden. Die Hülle, die die Bakterien bis jetzt umgeben hat, wird aufgelöst. Die Bakterien sind nun im Zellsaft frei vorhanden und vermehren sich stark auf Kosten der vorhandenen und vom Wirte nachgelieferten Stoffe. Schließlich wird der ganze Inhalt dieser infizierten Zellen — Bakteroidgewebe genannt — von der Wirtpflanze mittelst besonders gebildeter Gefäßbündel aufgenommen. Es ist möglich, daß erst in diesem Momente der Wirt das von den Bakterien aufgesammelte Material übernimmt, es ist jedoch wahrscheinlicher, daß schon vorher ein lebhafter Austausch stattfindet. Bemerkt sei noch, daß die Leguminosen, wie sicher festgestellt worden ist, auch Nitrate aus dem Boden aufnehmen und verwerten können. Sie sind somit nicht unbedingt auf die Tätigkeit der Wurzelbakterien angewiesen.

[1]) *Beijerinck:* Bot. Zeitg. 725. (1888).
[2]) *Prazmowski:* Landwirtsch. Versuchsstationen. 37 161 (1890).

Außer den genannten Bakterienarten sind auch noch andere aufgefunden worden, die freien Stickstoff zu binden vermögen. So ist diese Eigenschaft bei thermophilen Bakterien[1]) entdeckt worden. Von weittragender Bedeutung ist die Feststellung, daß die auf Blättern von Rubiaceen und tropischen Myrsinaceen (Ardisia) vorkommenden Bakterien auch freien Stickstoff assimilieren können.[2]) Ferner konnte festgestellt werden, daß eine ganze Reihe von Pilzen imstande ist, freien Stickstoff zu verwenden.[3]) Es handelt sich vor allem um Pilzarten, die auf abgestorbenen Pflanzenteilen sich ansiedeln. Auch Aspergillus niger und Penicillium glaucum können freien Stickstoff verwerten.[4]) Die auf den verwesenden Pflanzenresten sich ansiedelnden Organismen verwenden als Energiequelle die Zellulose und zerstören diese zugleich.[5]) Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der kleine Wasserfarn Azolla den Stickstoff der Luft assimilieren kann. Er lebt in Symbiose mit der Alge Anabaena.[6])

Leider wissen wir fast gar nichts über den eigentlichen Vorgang der Assimilation des freien Stickstoffs.[7]) Welches sind die ersten Assimilationsprodukte? Diese Frage konnte bis jetzt noch nicht beantwortet werden. Die anaëroben Bakterien werden wohl Ammoniak bilden. Die aëroben oxydieren vielleicht den Stickstoff zu Salpetersäure.

Mit der Feststellung der Tatsache, daß auch freier Stickstoff zur Assimilation gelangen kann, scheint der Kreislauf des Stickstoffs, der durch die Auffindung der denitrifizierenden Organismen eine Lücke aufzuweisen schien, geschlossen. Wir haben jedoch noch einen Punkt außer acht gelassen. Der Boden hat nämlich die Eigenschaft, gewisse Bestandteile zu adsorbieren. Es ist dies z. B. für die zur Entwicklung der Pflanzen so wichtigen Verbindungen Phosphorsäure, Kalisalze und Ammoniak der Fall. Sobald ihre Lösungen mit Bodenteilchen in Berührung kommen, werden sie in schwer lösliche Verbindungen übergeführt und so vor der Auswaschung durch das Regenwasser bewahrt. Ganz anders verhalten sich nun die salpetersauren Salze, die Nitrate. Sie werden vom Boden nicht zurückgehalten. Sie sind leicht löslich in Wasser und werden beständig ausgewaschen, den Bächen und Flüssen zugeführt und erscheinen zuletzt im Meere. Die Menge des jährlich dem Festland auf diese Weise entzogenen Stickstoffs ist sehr groß. *K. Brandt*[8]) berechnet sie auf rund 40 000 Millionen *kg* pro Jahr. Wir stehen vor der Frage, auf welchem Wege diese großen Stickstoffmengen dem allgemeinen Kreislauf des Stickstoffs zurück-

[1]) *Hans Pringsheim:* Zentralbl. f. Bakt. **31**. (2). 23 (1911).

[2]) Vgl. *M. Miehe:* Biol. Zentralbl. **32**. Nr. 1 (1912). — *F. C. v. Faber:* Jahrb. f. wissensch. Botanik. **51** (1912).

[3]) *Hermann Froehlich:* Jahrb. d. wissensch. Bot. **45**. H. 2 (1908). — Vgl. ferner *Charlotte Ternetz:* Ber. d. Deutschen Bot. Gesellsch. **22**. 267 (1904).

[4]) *Hermann Froehlich:* Jahrb. d. wissensch. Bot. **45**. H. 2 (1908).

[5]) Vgl. z. B. *Hans Pringsheim:* Zentralbl. f. Bot. **26** (2). 221 (1910). — Vgl. auch *Hans* und *Ernst Pringsheim:* Ebenda. **26** (2). 227 (1910).

[6]) *A. Oes:* Zeitschr. f. Bot. **5**. 145 (1913).

[7]) Vgl. dazu *Julius Stoklasa;* Beitrag zur Kenntnis der chemischen Vorgänge bei der Assimilation des elementaren Stickstoffs durch Azotobakter und Radiobakter. Gustav Fischer. Jena 1909. Hier findet sich viel Literatur angegeben.

[8]) Vgl. *K. Brandt:* Wissenschaftliche Untersuchungen. Herausgegeben von der Kommission zur Untersuchung der deutschen Meere. 1899 u. 1901. — Vgl. auch *E. Schulze:* Der Kreislauf des Stickstoffs in der Natur und der Stoffwechsel im Meere. Schweizer. landwirtsch. Zentralbl. 1902.

gegeben werden. Daß dies der Fall sein muß, beweist der Umstand, daß trotz der nun seit Jahrtausenden erfolgenden Auslaugung des Festlandes die Vegetation nach wie vor sich weiterentwickelt. Zwischen dem Pflanzen- und Tierleben auf dem Festland und dem Meere bestehen keine wesentlichen Unterschiede. Auch die Meerespflanzen assimilieren Kohlensäure, auch sie benötigen zu diesem Vorgange der Sonnenenergie, weshalb denn auch in den Tiefen, in die kein Licht dringt, das Pflanzenwachstum aufhört. Auch die Meerespflanzen brauchen Nitrate zum Aufbau ihrer Eiweißsubstanzen, und ebenso entnimmt die im Meer lebende Tierwelt ihr Eiweiß in letzter Linie ausschließlich der Pflanzenwelt. Die Vegetation im Meere kann die großen Stickstoffmengen, die ihr ständig zugeführt werden, nicht bewältigen. Dazu kommt dann noch, daß beständig bei der Fäulnis der abgestorbenen Pflanzen und Tiere des Meeres stickstoffhaltige Substanz in Ammoniak und dieses in Nitrit und in Nitrat übergeführt wird, genau so, wie dies auf dem Festlande der Fall ist. Wohl wirft ab und zu das Meer gewaltige Tangmassen ans Land. Die in ihnen enthaltene Stickstoffmenge ist jedoch viel zu gering, um einen Ausgleich zwischen dem dem Land entführten Stickstoff zu schaffen. Es ist nun von größtem Interesse, daß, wie schon erwähnt, auch im Meere sich denitrifizierende Bakterien vorfinden, die fortwährend Stickstoff in Freiheit setzen. Sie geben den dem Meere zugeführten Stickstoff zum Teil dem Kreislauf zurück. Hier erhellt erst die große Bedeutung der Denitrifikation, die uns auf dem Festlande als eine wenigstens scheinbar unwillkommene Erscheinung entgegentrat. Zugleich wird nun die große Rolle, die den Stickstoff assimilierenden Bakterien zukommt, vollkommen klar. Mit der Auffindung der denitrifizierenden Bakterien hat sich auch ein scheinbarer Widerspruch gelöst. Auf dem Festland nimmt bekanntlich die Dichtigkeit der Pflanzen und Tierwelt vom Äquator nach den Polen hin und mehr und mehr ab. Im Meer ist dies nicht der Fall. Diese Erscheinung ist sehr auffallend, denn man müßte erwarten, daß in den tropischen Meeren mit ihrer Lichtfülle der Entwicklung viel bessere Bedingungen geschaffen wären, als in den dunklen arktischen Zonen. Es ist wohl denkbar, daß dieser Umstand mit der Tätigkeit der denitrifizierenden Bakterien zusammenhängt. Für sie und ihr Wirken sind die Bedingungen in den tropischen Meeren am günstigsten. Sie entwickeln sich bei einer Temperatur von 25—30° am besten. Sie werden somit in den tropischen Meeren den Meerpflanzen viel mehr Stickstoff entziehen als in den Meeren der arktischen Zone. Wir wollen gleich betonen, daß dies nur ein Erklärungsversuch ist. Wir wissen, daß das Wachstum aller Organismen an das Gesetz des Minimums gebunden ist, d. h. sämtliche Stoffe, die einem Organismus geboten werden, richten sich in ihrer Verwertung nach dem in der kleinsten Menge vorhandenen. Wenn auch der Meerespflanze massenhaft Stickstoff in Form von Salpeter zur Verfügung steht, so könnte andrerseits der Phosphor z. B. in zu geringer Menge vorhanden sein. Die Pflanze könnte dann den gesamten Stickstoff nur in der dem vorhandenen Phosphor entsprechenden Menge verwerten. Es ist ferner denkbar, daß in den Meeren der verschiedenen Zonen die Ernährungsbedingungen auch nach anderen Richtungen verschieden sind.

Zum Schlusse wollen wir noch kurz die wichtige Frage streifen, ob das Wechselspiel zwischen denitrifizierenden Lebewesen und den freien Stickstoff assimilierenden so beschaffen ist, daß ein annäherndes Gleich-

gewicht zustande kommt. Diese Frage kann in dieser Form aus naheliegenden Gründen wohl nie genau beantwortet werden. Einmal kennen wir sicher noch lange nicht alle denitrifizierenden Lebewesen. Ferner sind sicher auch noch mehr Organismen vorhanden, die freien Stickstoff binden können. Dazu kommt dann noch, daß die Tätigkeit dieser Lebewesen in hohem Grade von den vorhandenen Bedingungen abhängig ist. Wir haben gesehen, daß fast alle Stickstoff bindenden Lebewesen einer Energiequelle bedürfen, die sie nicht selbst beschaffen können. Fehlt diese, dann ist ihrer Wirkung eine Schranke gesetzt.

Die wesentlichste Störung in den Beziehungen zwischen den genannten beiden Klassen von Lebewesen — den Stickstoff in Freiheit setzenden und solchen bindenden — bewirkt der Mensch mit seiner Kultur. Zunächst entzieht er durch Bebauung mit Häusern usw. weite Länderstrecken dem Pflanzenwachstum. Gleichzeitig stellt er an bestimmte Gebiete besonders hohe Anforderungen an die Ertragfähigkeit. Der Boden soll möglichst vorteilhaft ausgenützt werden. Das Gesetz der Erhaltung der Materie und der Energie gilt selbstverständlich auch für die Pflanzenwelt! Dazu kommt dann noch das wichtige Gesetz, daß sich die Verwertung der einzelnen zur Verfügung stehenden Stoffe nach dem im Minimum vorhandenen Produkte richtet. Es kann ein Ackerboden, der reich an Phosphorsäure, an Kalk usw. ist, wenig Pflanzen ernähren, wenn er z. B. nur über geringe Stickstoffvorräte verfügt, es sei denn, daß Stickstoff assimilierende Lebewesen einen Ausgleich schaffen.

Je weiter die Kultur fortschreitet, um so mehr wird die Wechselbeziehung zwischen Tier und Pflanze durchbrochen. Die Abfallstoffe des tierischen Organismus werden zum Teil direkt Flüssen zugeleitet und zum Teil verbrannt. In diesem Falle wird gebundener Stickstoff in Freiheit gesetzt. Auch Leichen werden verbrannt. Ferner wird bei der Verbrennung von Kohle auch beständig der Vorrat der Erde an gebundenem Stickstoff vermindert. Dazu kommt noch die chemische Industrie, die große Vorräte an gebundenem Stickstoff zu allen möglichen Zwecken braucht. Es sei an die Herstellung von Schießpulver, an die Gewinnung von Sprengstoffen, von Teerfarben, von stickstoffhaltigen Medikamenten usw. erinnert.

Somit stehen gesteigerten Anforderungen an die Ertragfähigkeit des Bodens große Verluste an gebundenem Stickstoff gegenüber. Die Praxis hat schon lange ergeben, daß dieses Defizit an gebundenem Stickstoff von der Natur nicht eingeholt werden kann. Wohl kann der vorsichtige Landwirt bald Leguminosen, bald Getreide anbauen und dadurch dem Boden immer wieder Stickstoff aus der Luft durch Vermittlung der Knöllchenbakterien zuführen, es wird trotzdem immer Äcker geben, die an gebundenem Stickstoff verarmen. Es kommt in dieser Beziehung auch viel auf die Bodenbeschaffenheit an. Das rasche Auslaugen durch Wasser kann auch dazu beitragen, dem Boden vorhandene, kostbare Vorräte zu entreißen.

Man war schon seit langem genötigt, dem Ackerboden gebundenen Stickstoff zuzuführen. Man spricht von Stickstoffdüngung. Es standen bis vor kurzem vornehmlich drei Quellen zur Gewinnung von gebundenem Stickstoff zur Verfügung. Einmal finden sich große Lager von Salpeter an verschiedenen Orten namentlich in Chile. Ferner enthält die Steinkohle in allerdings nur geringer Menge gebundenen Stickstoff, und endlich haben wir noch den Guano. Dieser besteht aus Exkrementen, verfaulten Eiern

und Kadavern von Vögeln. Gewaltige Ansammlungen dieser Produkte finden sich auf den fast regenfreien Küsteninseln Perus. Diese Quellen an gebundenem Stickstoff sind leicht erschöpfbar.

Die Steinkohle ist bis jetzt noch in ganz ungenügender Weise als Stickstoffquelle verwendet worden. Die größte Bedeutung hatte bisher der Salpeter für die Landwirtschaft. Er verdankt seine Entstehung nitrifizierenden Bakterien. Es finden sich namentlich in Chile große Lager von Natronsalpeter. Sie sind jedoch auch erschöpfbar! Immer mehr Länderstrecken werden vor allem in Amerika einer stärkeren Ausnutzung zugeführt. Infolgedessen werden auch immer mehr Düngemittel verlangt. Man hat ausgerechnet, daß etwa in 25 Jahren die Salpeterlager erschöpft sein werden. Es ist dies unwahrscheinlich, denn einmal ist es schwer feststellbar, wie der Bedarf sich verhält, und wie groß die vorhandenen Lager in Wirklichkeit sind. Ferner findet immer wieder Neubildung von Salpeter statt. Immerhin wird der natürlich vorkommende Salpeter in absehbarer Zeit lange nicht mehr allen Anforderungen genügen können.

Diese Tatsachen mußten eine große Beunruhigung hervorrufen. Man begann auszurechnen, wie lange die Lebewesen auf der Erde noch Daseinsbedingungen finden werden. Eine fortschreitende Abnahme des Vorrates an gebundenem Stickstoff müßte schließlich zu einer starken Beschränkung der Einwohnerzahl führen. Sie müßte so lange zurückgehen, bis die natürlichen Quellen an gebundenem Stickstoff wieder ausreichen und die Mitarbeit der freien Stickstoff assimilierenden Lebewesen genügen würden. Von diesen Gesichtspunkten aus könnte man die Frage aufwerfen, ob die modernen Bestrebungen der Hygieniker für die weitere Zukunft zweckmäßig seien. Wir bekämpfen die Mikroorganismen und suchen ihnen die Existenzbedingungen zu nehmen. Manche dieser Lebewesen begnügen sich nicht damit, den toten Organismus zu zerstören und in seine Elemente zu zerlegen. Viele davon greifen vielmehr lebendes Gewebe an und geben ungezählte Organismen frühzeitig dem Kreislauf der Elemente zurück. Wir nehmen den Kampf gegen diese Lebewesen auf. Wir suchen die Lebensdauer des Menschen zu verlängern. Auch die Haustiere fügen wir nicht mehr dem Kreislauf der Elemente ein. Sie werden zunächst verzehrt und die aus ihnen hervorgehenden Stoffwechselendprodukte verbrannt. Überall schädigen wir im Interesse der Gegenwart und des einzelnen Individuums Vorgänge, die sich im Laufe der Jahrtausende ausgebildet und zu einem Zustand geführt haben, bei dem Mangel an gebundenem Stickstoff kaum bestand.

Es ist ganz verständlich, daß unter diesen Umständen immer mehr der Wunsch sich geltend machte, es möchte eine Zeit kommen, in der der tierische Organismus und insbesondere der Mensch nicht mehr in so hohem Maße von der Pflanzenwelt in Abhängigkeit stehen würde, wie es bis jetzt der Fall war. Immer wieder wurde der Hoffnung Ausdruck gegeben, es möchten Mittel und Wege aufgefunden werden, um die organischen Nahrungsstoffe künstlich darzustellen. Wie wir bald vernehmen werden, ist dieses Problem viel rascher, als man glaubte, im Prinzip gelöst worden. Seine Lösung hat aber eindringlich und klar bewiesen, daß wir niemals der Pflanzen werden entraten können. Einmal liefern sie uns die Nahrungsstoffe viel billiger und dazu noch in viel zweckmäßigerer Form, als die Technik sie jemals hervorbringen kann.

Unser ganzes Bestreben muß daher darauf gerichtet sein, den Pflanzen und besonders den Kulturgewächsen möglichst günstige Bedingungen zu ihrem Wachstum zu schaffen. Gelingt es uns, sie durch künstliche Maßnahmen besser zu ernähren, dann ist zugleich die Ernährungsfrage für den tierischen Organismus in der denkbar besten Weise gelöst. Nicht derjenige, der im Laboratorium künstliche Nährmittel für das Tier und den Menschen erzeugt, löst das Problem der Ernährung des Menschen- und Tiergeschlechtes für alle Zeiten, sondern derjenige, der der Pflanze hilft, die ihr zur Verfügung stehenden Energiequellen möglichst rationell auszunützen und ihr zugleich ausreichende Nahrungsstoffe zuführt.

Es ist denn auch der Technik gelungen, der Gefahr der Verarmung des Bodens an gebundenem Stickstoff wirksam zu begegnen. Es waren verschiedene Wege erfolgreich. Einmal läßt sich der Stickstoff der Luft, der uns ja in unermeßlichen Mengen zur Verfügung steht, bei hohen Temperaturen mit Sauerstoff zu NO vereinigen. Daraus bildet sich dann NO_2, das beim Einleiten in Wasser oder Alkalilaugen salpetrige Säure bzw. Nitrite und ferner Salpetersäure bzw. Salpeter liefert. Praktisch wird die Oxydation des Stickstoffs mittelst Elektrizität herbeigeführt.[1]) Es ist dies die gleiche Art der Stickstoffbindung, wie sie bei elektrischen Entladungen in der Atmosphäre (Blitz) stattfindet. Es ist ferner gelungen, Stickstoff und Wasserstoff unter hohem Druck und Anwendung von Katalysatoren direkt zu vereinigen.[2]) Dieses Verfahren ist das in Deutschland führende. Man hat ferner zur Bindung von Stickstoff von der Tatsache Gebrauch gemacht, daß er unter geeigneten Bedingungen sich mit Metallen zu Nitriden verbindet.[3]) Aus diesen läßt sich der Stickstoff in Form von Ammoniak abspalten. Schließlich sei noch eines Verfahrens Erwähnung getan, das bis vor kurzem das am meisten angewandte war. Es beruht auf der Eigenschaft der Karbide, Stickstoff zu binden.[4]) Kalziumkarbid liefert z. B. mit freiem Stickstoff unter Abscheidung von Kohlenstoff das Kalksalz des Zyanamids, $CN.NH_2$:

$$Ca\,C_2 + N_2 = Ca\,CN_2 + C.$$

Der Stickstoff des Kalziumzyanamids läßt sich mittelst gespannten Wasserdampfes leicht in Form von Ammoniak abspalten: $Ca\,CN_2 + 3\,H_2O = Ca\,CO_3 + 2\,NH_3$. Meistens wird das Gemisch $Ca.CN_2 + C$ direkt als Düngemittel verwendet. Zahlreiche Studien sind über sein Verhalten im Boden und seine Verwertbarkeit angestellt worden.[5])

---

[1]) *Georg Erlwein:* Elektrotechnische Zeitschrift. Heft 2 und 3. 1907. Weitere Literatur bei *Eduard Donath* und *Karl Frentzel:* Die technische Ausnutzung des atmospärischen Stickstoffs. F. Deuticke. Leipzig-Wien 1906. — *C. Frenzel:* Fortschritte der Naturwissenschaften **2**. 242 (1911).

[2]) *Haber* und *van Oordt:* Zeitschr. f. anorgan. Chem. **43**. 111 (1905); **44** 341 (1905); **47**. 42 (1906).

[3]) *Haber* und *van Oordt:* Zeitschr. f. anorgan. Chemie. **44**. 341 (1905). — *Lipski:* Zeitschr. f. Elektrochemie. **15**. 189. (1909).

[4]) *G. Erlwein:* Zeitschr. f. angewandte Chemie. **16**. 533 (1903). — *Adolph Frank:* Ebenda. **16**. 536 (1903); **19**. 835 (1906). — *Otto N. Witt:* Chem. Industrie. **28**. 699. (1905).

[5]) Vgl. z. B. *F. Löhnis:* Zentralbl. f. Bakt., Parasitenkunde u. Infektionskrankh. **2**. 877 (1906). — *O. Schönherr:* Chemiker-Ztg. **32**. 578 (1908).

Fassen wir die Bemühungen, den freien Stickstoff der Luft der Pflanze und auch der Industrie nutzbar zu machen, zusammen, dann ergibt sich, daß dieses Ziel erreicht ist. Die großen Lücken, die durch die künstliche Umwandlung von gebundenem Stickstoff in die freie Form in den Vorräten der Natur an solchem entstanden sind, sind durch den Umstand, daß wir jetzt soviel Stickstoff der Luft in eine für die Pflanze verwendbare Form überführen können, als notwendig ist, mehr als ausgeglichen worden. Die moderne Hygiene darf ihren Kampf gegen jene Lebewesen, die unser Dasein bedrohen, unbeschadet der durch ihre Methoden geschaffenen Durchbrechung des natürlichen Kreislaufes des Stickstoffs mit aller Energie weiterführen!

Vorlesung XXII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

6.

Der Eiweißstoffwechsel der Pflanze. Die Beziehungen der Aminosäuren zu den Betainen und Alkaloiden. Abbau der Aminosäuren in den höheren Pflanzen, ferner durch Bakterien und Hefezellen.

Wir haben festgestellt, daß die Chlorophyll enthaltende Pflanze aus der Kohlensäure der Luft, aus Wasser, Salpetersäure bzw. Ammoniak und Schwefelsäure Eiweiß aufbauen kann. Es spricht alles dafür, daß zunächst die einzelnen Aminosäuren gebildet werden, und diese dann unter Wasseraustritt zu Eiweiß zusammentreten. Diese Synthese von Aminosäuren bzw. Eiweiß aus den Elementen ist auf die Pflanzenwelt beschränkt. Der tierische Organismus vermag mit den Elementen als solchen nichts anzufangen. Seine synthetischen Fähigkeiten sind nicht so umfassend. Es müssen ihm organische Verbindungen zur Verfügung stehen. Diese können allerdings ganz einfacher Natur sein. Der tierische Organismus ist somit ganz auf das Pflanzenreich angewiesen. Die Pflanze allein vermag Sonnenenergie direkt zu verwenden. Der tierische Organismus übernimmt solche in den organischen Nahrungsstoffen. Gleichzeitig erhält er zusammengesetzte Verbindungen mit bestimmter Struktur, die er weit abbauen und dann seinen eigenen Bauplänen anpassen kann. Das Tier ist mit allen seinen Einrichtungen, seinen Fermenten usw. auf die Art der Nahrung eingerichtet. Die erste Aufgabe, die zu erfüllen ist, ist in der ganzen Tierreihe in mehr oder weniger ausgedehnter Weise der Abbau der eine besondere Struktur aufweisenden, zusammengesetzten Verbindungen. Überall treffen wir auf Fermente, die Hydrolysen bewirken können. Die Zellen des tierischen Organismus enthalten die gleichen Bestandteile, wie diejenigen der Pflanzen. Ob wir nun Eiweißstoffe aus einer Pflanzenzelle oder solche aus einer Tierzelle zerlegen, immer treffen wir auf die gleichen Aminosäuren. Die Nukleinsäuren der Kerne der verschiedenartigsten Zellen liefern die gleichen Spaltprodukte. Überall finden wir Fettsäuren und Glyzerin als Bausteine der Fette. Einzig die Kohlehydrate zeigen im Pflanzenreich eine größere Mannigfaltigkeit als im Tierreich. Umgekehrt verfügt das Tier offenbar über Eiweißstoffe, die der Pflanze fehlen. Diese besonderen Proteine spielen jedoch zum größten Teil eine mechanische Rolle und gehören den Zellen als solchen nicht un-

mittelbar an. Im Pflanzenreich vertreten in gewissem Sinne die Zellulosearten und Pentosane die Gruppe der mechanische Funktionen erfüllenden Eiweißarten.

Die Erkenntnis, daß die Pflanzen- und Tierzellen in den wesentlichsten Zügen einen gleichartigen Bau besitzen, führt von selbst zur Fragestellung, ob sich auch gleiche oder doch ähnliche Funktionen finden. Diese Frage wollen wir hier vom Standpunkt des Stoffwechsels und insbesondere desjenigen des Eiweißes bzw. der Aminosäuren beantworten. Es sei gleich hervorgehoben, daß je weiter wir in die einzelnen Stoffwechselvorgänge in der Pflanze vordringen, um so mehr Prozesse bekannt werden, die im Tierreich ihr Analogon haben. Wir müssen bei der Pflanze zwei Vorgänge trennen[1]), nämlich einerseits die Bildung von organischer Substanz aus den Elementen unter Mitwirkung von Sonnenenergie und andrerseits den Ab-, Auf- und Umbau jener Verbindungen, die den Pflanzenzellen als Resultat photochemischer Vorgänge zufließen. Bei der Synthese der organischen Verbindungen aus den Elementen entstehen Produkte, die nicht ohne weiteres für jede einzelne Pflanzenzelle mit ihren verschiedenartigen Funktionen geeignet sind. Es muß eine Anpassung an die besonderen Verhältnisse stattfinden. Auch die Pflanzenzelle hydrolysiert zusammengesetzte Verbindungen und baut aus den entstandenen Abbaustufen neue Produkte auf. Ferner kann sie gebildete Bausteine stufenweise weiter zerlegen und sich die in ihnen aufgespeicherte Energie genau so nutzbar machen, wie die Tierzelle. Endlich vermag die Pflanzenzelle aus den ihr zugeführten Stoffen Fermente und auch Sekretstoffe aller Art zu bereiten. Wir kennen auch Stoffwechselendprodukte, doch werden wohl die meisten davon, da die Pflanze mit Ausnahme der Kohlensäure wohl kaum Auswurfstoffe abgibt, wieder von neuem zu Synthesen verwendet. Zahllos sind die Verbindungen, die die Pflanze synthetisch mit Hilfe ihrer Zellen aufbauen kann. Wir finden im Pflanzenreich außer den oft genannten Nahrungsstoffen und ihren Bausteinen Angehörige der Reihe der Kohlenwasserstoffe, der Alkohole, der Phenole, der Aldehyde, Ketone und Säuren. Wir begegnen einer fast unerschöpflichen Mannigfaltigkeit in der Bildung von Riechstoffen, von Farbstoffen und ferner von Alkaloiden. In diesen Stoffen kennzeichnet sich die Eigenart des Pflanzenorganismus. Die meisten dieser Stoffe stellt die Tierzelle nicht dar. Typische Pflanzenprodukte sind ferner die Gerbstoffe, die Flechtenstoffe, die Saponine, die Bitterstoffe, die Harze und der Kautschuk. Die Zahl der von der Pflanzenwelt mit allen ihren Arten hervorgebrachten Verbindungen ist eine ganz gewaltige. Von den Grundstoffen Kohlensäure und Wasser nehmen alle diese Stoffe, die wir zum Teil meist auf großen Umwegen in mühsamer Arbeit im Laboratorium bereiten können, ihren Ausgang. Der tierische Organismus bereitet auch Verbindungen eigener Art, die der Pflanzenzelle vollständig fehlen. Es sei z. B. an den Blutfarbstoff, an die Gallensäuren, an das Adrenalin usw. erinnert, doch steht er in der Mannigfaltigkeit seiner Synthesen weit hinter der Pflanze zurück. Es kann das nicht daran liegen, daß das Tier die Sonnenenergie nicht direkt benutzen kann, denn die

[1]) In Wirklichkeit dürften wohl beide Vorgänge die mannigfachsten Beziehungen zueinander unterhalten. Eine so scharfe Abgrenzung ist notwendig, um die beiden Vorgänge zu verstehen.

meisten der genannten Verbindungen dürften auch in der Pflanze in keinen direkten Beziehungen zur Kohlensäure- und Wasserassimilation stehen. Die Pflanzenzelle wird vielmehr diese Produkte aus den ihr zugeführten, aus der Assimilationstätigkeit hervorgegangenen organischen Verbindungen durch mehr oder weniger eingreifende Umwandlungen erst nachträglich bilden. Der tierische Organismus beschränkt sich im großen und ganzen auf einen Umbau der ihm mit der Nahrung zugeführten Verbindungen. Er vollzieht keine umfassenden Synthesen mehr. Auch dann, wenn er neue Verbindungen formt, erkennen wir unschwer den Zusammenhang mit dem Ausgangsmaterial. Die Pflanzenzelle geht vielleicht zum Teil von den gleichen Materialien aus, wie die Tierzelle. Sie reduziert, oxydiert, bildet aus aliphatischen Kohlenstoffketten aromatische, spaltet gebildete Ringe wieder auf usw. Nichts erinnert schließlich mehr an das Ausgangsprodukt als die elementare Zusammensetzung. Gewiß wird man in Zukunft die Entstehung der einzelnen Verbindungen genauer verfolgen können und all die Wege klarlegen, die die Pflanzenzelle einschlägt, wenn es gilt, bestimmte Verbindungen aufzubauen. In vielen Fällen sind wir leider bis jetzt nicht über die Isolierung einzelner Produkte hinaus gekommen. Es fehlt uns die Kenntnis ihrer Bedeutung für den Organismus, der sie gebildet hat.

Ziemlich eingehend untersucht ist der Eiweißstoffwechsel der Pflanze. Es unterliegt wohl keinem Zweifel mehr, daß er viele Züge mit dem des tierischen Organismus gemein hat. Die Pflanzenzellen verfügen über Fermente, die Eiweiß, Peptone[1]) und Polypeptide[2]) hydrolysieren können. Es entstehen Aminosäuren.[3]) Aus diesen kann die einzelne Zelle von neuem Eiweiß aufbauen, oder aber es knüpfen sich an diese Abbaustufen Umwandlungen anderer Art an.

Besonders lebhaft ist der Abbau von Eiweißstoffen bei der Keimung von Samen. Das Reserveeiweiß wird stufenweise abgebaut. Es lassen sich alle möglichen Abbaustufen nachweisen. Man findet Peptone[4]) und Aminosäuren[3]) in buntem Gemisch. Eine Anhäufung dieser Produkte findet nicht statt. Die gebildeten Abbauprodukte werden fortgeführt und dienen einerseits zur Synthese von Eiweiß in den neugebildeten Zellen, andrer-

---

[1]) *Gorup-Besanez:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **7**. 569 (1874); 8. 1510 (1875); **9**. 673 (1876). — *Green:* Philos. Transact. Royal Soc. **178**. 39 (1887). — *A. Scheunert* und *Grimmer:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. 27 (1906). — *W. Zaleski:* Ber. d. Deutsch. Botan. Ges. **23**. 133 (1905). — *Moncorvo:* Journ. d. Thérap. **7**. 6 (1880). — *Martin:* Journ. of phys. **5**. 313 (1884); **6**. 336 (1885). — *O. Emmerling:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **35**. 195 (1902). — *Hahn* und *Geret:* Zeitschr. f. Biol. **40**. 117 (1900). — *Fr. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. 59 (1901). — Vgl. weitere Literatur bei *Carl Oppenheimer:* Fermente und ihre Wirkungen. 4. Aufl. F. C. W. Vogel. Leipzig 1913.

[2]) *Emil Abderhalden, Y. Teruuchi, Alfred Schittenhelm, August Rilliet, Dammhahn, Hans Pringsheim:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**. 26 (1906); **55**. 395 (1908); **57**. 332 (1908); **59**. 249 (1909).

[3]) Vgl. *E. Schulze* und *N. Castoro:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 455 (1904); **43**. 170 (1904). — *J Reynolds Green* und *Henry Jackson:* Proceed. of the Royal Soc. **77**(B). 69 (1905). — *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 507 (1906). — *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Ebenda. **65**. 431 (1910). — *E. Godlewski:* Bull. de l'Acad. des Sc. de Cracovie. Classe des Sciences math. et nat. (B). 623 (1911). — *W. Zaleski:* Beitr. zum Bot. Zentralbl. (1) **27**. 63 (1911). — *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**. 31 (1911). — *W. Palladin:* Biochem. Zeitschr. **39**. 290 (1912); **42**. 325 (1912); **44**. 318 (1912).

[4]) *W. R. Mack:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 259 (1904).

seits sind sie auch Ausgangsmaterial zur Bildung anderer Verbindungen. Diese Übereinstimmung mit den Stoffwechselvorgängen im tierischen Organismus — auch er baut ab, wenn er aus einem vorhandenen Eiweiß ein anderes bereiten will — wird nur durch die Beobachtung durchbrochen, daß die Pflanzenzelle größere Mengen von Asparagin und ferner auch von Glutamin bildet.[1]) Diesen beiden Verbindungen begegnet man besonders in keimenden Samen. Sie hängen in irgend einer Weise mit dem Eiweißstoffwechsel zusammen. Es sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden, um ihre Entstehung und ihre Bedeutung zu erklären. Man könnte zunächst daran denken, daß diese Säureamide eine Zwischenstation in der Umwandlung bestimmter Aminosäuren in andere darstellen oder gar auf Beziehungen zu den Kohlehydraten hinweisen. Es wäre denkbar, daß aus solchen Bernsteinsäure bzw. Glutarsäure oder eine diesen nahestehende Verbindung entsteht, die dann mit Ammoniak zusammentritt. Wir wissen, daß die Pflanze desaminieren und aminieren, d. h. die Aminogruppe aus Aminosäuren abspalten bzw. in Verbindungen einfügen kann.[2]) Das im ersteren Falle frei werdende Ammoniak würde dann zur Synthese zur Verfügung stehen, falls es nicht durch Reduktion aus aufgenommenen Nitraten gebildet wird.

Man hat ferner die Bildung der Säureamide der Harnstoffbildung im tierischen Organismus an die Seite gestellt. In beiden Fällen wird gebildetes Ammoniak gebunden. Bei der Pflanze sind es die Asparagin- und die Glutaminsäure, die Ammoniak festlegen, beim Tier die Karbaminsäure:

$$\begin{array}{lcl} \mathrm{COOH} & + \mathrm{NH_3} & \mathrm{CO\,.\,NH_2} + \mathrm{H_2O} \\ | & & | \\ \mathrm{CH\,.\,NH_2} & & \mathrm{CH\,.\,NH_2} \\ | & = & | \\ \mathrm{CH_2} & & \mathrm{CH_2} \\ | & & | \\ \mathrm{COOH} & & \mathrm{COOH} \end{array}$$

Asparaginsäure — Asparagin.

$$\mathrm{NH_2\,.\,COOH} + \mathrm{NH_3} = \mathrm{NH_2\,.\,CO\,.\,NH_2} + \mathrm{H_2O}$$

Karbaminsäure — Harnstoff.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Bildung der Säureamide als ein Schutz der Zellen gegen freies Ammoniak aufgefaßt worden. Entstehendes Ammoniak wird festgelegt. Es liegt ein umkehrbarer Vorgang vor. Während der Harnstoff endgültiges Stoffwechselendprodukt darstellt, sind die Säureamide weiterer Umwandlungen fähig. *Prianischnikow*[3]), der auf Grund zahlreicher Beobachtungen die erwähnte Auffassung der Bedeutung der Säureamidbildung vertritt, hat die interessante Feststellung gemacht, daß eiweißreiche Pflanzen, wie Lupinen, gegen freies Ammoniak besonders empfindlich sind, während kohlehydratreiche sich als viel wider-

[1]) *E. Schulze:* Landwirtsch. Versuchsstationen. **33**. 118 (1886); Landwirtsch. Jahrb. **35**. 621 (1906). — *Borodin:* Bot. Ztg. 801 (1878). — Ber. d. Deutsch. botan. Ges. **25**. 213 (1907). — *D. Prianischnikow* und *J. Schulow:* Ebenda. **28**. 253 (1910). — Vgl. auch *Anton Stieger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **86**. 245 (1913).

[2]) *N. Castoro:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **50**. 525 (1907). — *Wl. Butkewitsch:* Biochem. Zeitschr. **41**. 431 (1912).

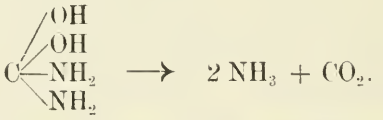
[3]) *Prianischnikow:* Die landwirtschaftlichen Versuchsstationen. 267 (1922); Ber. d. Deutschen Bot. Gesellsch. (1922).

standsfähiger erweisen. Im Hungerzustand wird jede Pflanze gegen Ammoniak empfindlicher. Es ist die Möglichkeit seiner Festlegung eingeschränkt bis aufgehoben.

Man hat noch an andere Möglichkeiten des Zusammenhangs der Säureamidbildung mit dem Stoffwechsel und insbesondere mit dem Eiweißstoffwechsel gedacht, ohne jedoch für sie eindeutige Beweise erbringen zu können. Soviel ist sicher, daß das Asparagin nicht unmittelbar mit der Eiweißsynthese verknüpft ist, denn es nimmt nicht in dem Maße, wie die übrigen Aminosäuren, mit der Eiweißbildung ab.[1]) Ferner läßt sich zeigen, daß die Säureamide später, ohne daß eine entsprechende Bildung von Eiweiß sich nachweisen läßt, wieder ganz verschwinden, und zwar um so rascher und vollständiger, je mehr die Keime und Pflanzen dem Licht ausgesetzt sind.[2]) Offenbar werden die aufgestapelten Amide zu verschiedenartigen Synthesen und sehr wahrscheinlich auch zur Bildung einzelner Aminosäuren verwendet.

Wie der weitere Abbau der Aminosäuren sich vollzieht, welche Abbaustufen auftreten, und in welcher Weise der Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel mit dem Eiweißstoffwechsel in Wechselbeziehung tritt, wissen wir nicht. Wir können nur vermuten, daß bei der Desaminierung der Aminosäuren die gleichen Produkte auftreten, wie wir sie im tierischen Organismus antreffen. Besser unterrichtet sind wir über den Abbau mancher Aminosäuren durch Bakterien und die Hefezellen. Wir kommen darauf gleich zurück. Von Interesse ist, daß in einigen Pilzen Harnstoff aufgefunden worden ist.[3])

Die große Verbreitung eines Fermentes, Urease genannt, in der Pflanzenwelt, das Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure spaltet, läßt darauf schließen, daß diese Verbindung ein häufiges Stoffwechselprodukt darstellt.[4]) Es entgeht dem Nachweis, weil es sofort weiter gespalten wird. Die Spaltung des Harnstoffs erfolgt offenbar von seinem Hydrat aus[5]):



Ferner ist im Wickensamen[6]) und im Zuckerrübensaft[7]) Guanidin beobachtet worden. Es entstammt vielleicht dem Arginin, das diese Gruppe besitzt.[8])

---

[1]) *E. Schulze:* Ber. d. Deutschen botan. Ges. **22**. 381 (1904).

[2]) *Pfeffer:* Jahrb. d. wissenschaftl. Botanik. 8. 533 (1872). — *Meunier:* Annales agronom. **6**. 275 (1880).

[3]) *Max Bamberger* und *Anton Landsiedl:* Monatshefte f. Chemie. **24**. 218 (1903); **26**. 1109 (1905). — *R. Gaze:* Arch. d. Pharmazie. **243**. 78 (1905). — *A. Goris* und *M. Mascré:* Compt. rend. de l'acad. des sc. **147**. 1488 (1908). — Vgl. auch den Befund von d-Butylthioharnstoff im ätherischen Öl von Cardamine amara. *L. v. Max Kunze:* Archiv d. Pharm. **245**. 657 (1908).

[4]) Vgl. hierzu auch *Emil A. Werner:* Dublin J. of med. science. **4**. 577 (1922).

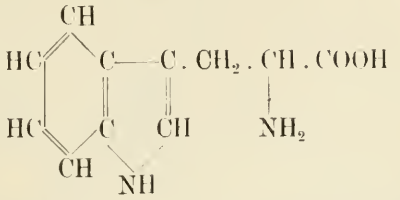
[5]) *H. S. Amstrong* und *Edw. Horton:* Proceed. of the Royal Soc. **85**. (B). 109 (1912).

[6]) *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 193 (1893); Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **25**. 658 (1892).

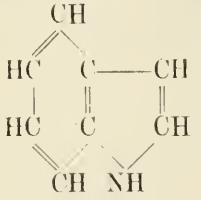
[7]) *O. v. Lippmann:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **29**. 2645 (1896).

[8]) Vgl. S. 320.

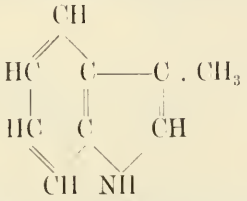
Ferner bilden viele Pflanzen Indol.[1]) Dieses geht ohne Zweifel aus dem Trytophan, der β-Indol-α-aminopropionsäure hervor. Ferner ist auch Skatol=β-Methylindol in der Pflanzenwelt aufgefunden worden.[2])



Tryptophan=α-Amino-β-indolpropionsäure

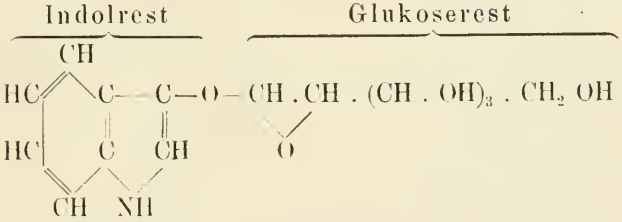


Indol



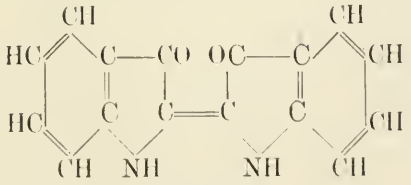
Skatol=β-Methylindol.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch der prachtvolle blaue Farbstoff Indigo vom Tryptophan aus gebildet wird. Er findet sich als Glukosid, Indikan genannt, in Indigoferaarten und in Isatis tinctoria.



Indikan.

Indikan läßt sich durch Fermente oder Säuren spalten. Es wird Glukose frei. Gleichzeitig entsteht Indigo:

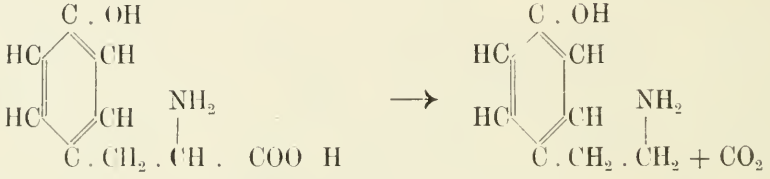


Indigo.

[1]) Vgl. die Literatur im Biochemischen Handlexikon. **4**. 844 (1911) (bearbeitet von *G. Zemplén*). J. Springer. Berlin 1911. — Ferner *F. Weehuizen:* Pharmaz. Weekblad. **45**. 1325 (1908).

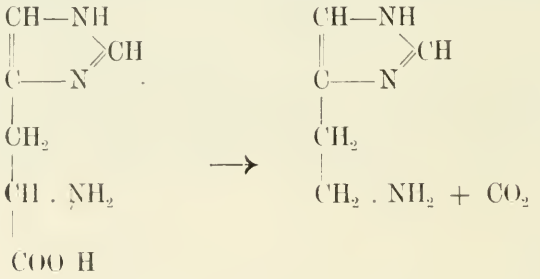
[2]) *W. R. Dunstan:* Pharmacol. Journ. **19**. 1010 (1888). — *Christian A. Herter:* Journ. of Biol. Chem. 5. 489 (1908). — *H. Walbaum:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **33**. 1903 (1900). — *J. Sack:* Pharmaz. Weekblad. **48**. 307 (1911).

Im Mutterkorn sind eine ganze Reihe von Verbindungen aufgefunden worden, die sich direkt von Aminosäuren ableiten lassen. Es sind dies die Amine Para oxyphenyläthylamin[1]) = Tyramin, Imidazolyl-äthylamin[2]) = Histamin, Pentamethylendiamin = Kadaverin[3]), und Agmatin.[4]) Zum Teil verraten schon die Namen dieser Verbindungen ihre Herkunft. Die erstere Verbindung ist auf Tyrosin, die zweite auf Histidin, die dritte auf Lysin und die vierte endlich auf Arginin zurückzuführen. In allen Fällen liegt die gleiche Bildungsart vor. Es ist Kohlensäure aus den Aminosäuren abgespalten worden. Dieser Art des Abbaues von Aminosäuren werden wir noch oft begegnen. Namentlich manche Bakterienarten, die auch unseren Darm bevölkern, vollziehen diese Umwandlung.[5]) Die folgenden Formeln geben den Zusammenhang der einzelnen Verbindungen wieder:



Tyrosin = β-Paraoxyphenyl-α-aminopropionsäure

Paraoxyphenyl-äthylamin.



Histidin = β-Imidazolyl-α-aminopropionsäure

Imidazolyl-äthylamin.

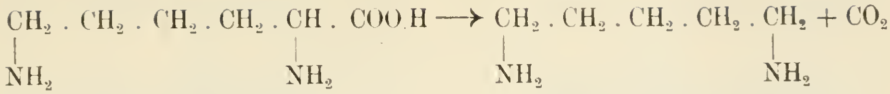
[1]) *G. Barger:* Transact. of the Chem. Soc. **95**. 1123 (1909). — *G. Barger* und *H. H. Dale:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **61**. 113 (1909). — Vgl. seine Synthese: *George Barger:* Transact. of the Chem. Soc. **95**. 1123 (1909). *George Barger* und *G. S. Walpole:* Ebenda. **95**. 1720 (1909); Journ. of Physiol. **38**. 343 (1909). — *A. Ullmann* hat Tyramin in Stechdistelkörnern gefunden. Biochem. Zeitschr. **128**. 402 (1922).

[2]) *Ackermann* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. Biol. **54**. 387 (1910). — *G. Barger* und *H. H. Dale:* Journ. of Chem. **97**. 2592 (1910); Zentralbl. f. Physiol. **24**. Nr. 19 (1910); — Transactions of the Chem. Soc. **97**. 2592 (1910); Journ. of Physiol. **11**. 1 (1910). — Synthese: *K. K. Koessler* und *M. Th. Hanke:* Journ. of Americ. Chem. Soc. **39**. 497 (1919); **40**. 1724 (1918).

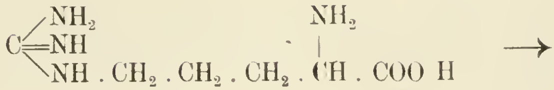
[3]) *Riedländer:* Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. Naturw. Marburg 1908.

[4]) *R. Engeland* und *F. Kutscher:* Zentralbl. f. Physiol. **24**. 479 (1910). — Vgl. über seine Entdeckung *A. Kossel:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. **66**. 257 (1910) und seine Synthese: *A. Kossel:* Sitzungsberichte der Heidelberger Akad. d. Wissensch. 12. Abt. (1910).

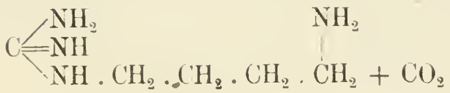
[5]) Vgl. z. B. *Takaoki Sasaki:* Acta scholae medic. Universitatis imp. in Kioto. **1**. 103 (1906). — *M. Tsûdji:* Ebenda. **2**. 115 (1918). — *K. Hirai:* Ebenda. **2**. 425 (1918); **3**. 1 (1919).



Lysin — Pentamethylendiamin = Kadaverin.

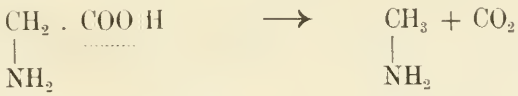


Arginin = δ-Guanidino-α-amino-valeriansäure



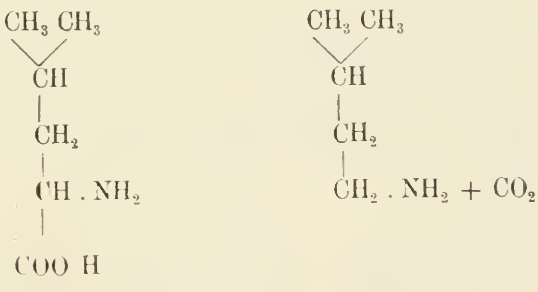
Agmatin = Aminobutylen-guanidin.

Aus Merkurialisarten und in der Kalamuswurzel hat man ferner Methylamin isoliert. Es entstammt ohne Zweifel dem Glykokoll:



Glykokoll = Amino-essigsäure — Methylamin.

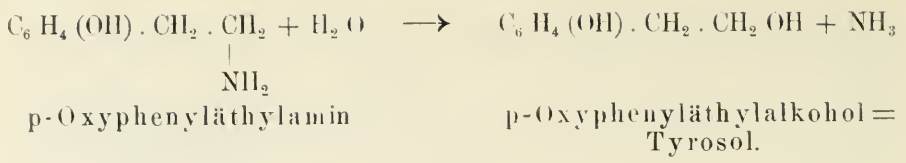
Im Tabak ist Isoamylamin vorhanden. Es hat Beziehungen zum Leuzin:



Leuzin = α-Aminoisobutyl-essigsäure — Isoamylamin.

Es ist nicht leicht, festzustellen, welche Bedeutung diese Verbindungen im Pflanzenreich und z. B. im Mutterkorn zukommt. Vielleicht gibt die Beobachtung, daß solche Amine von Hefen und Schimmelpilzen leicht in die entsprechenden Alkohole übergeführt werden[1]), einen Anhaltspunkt über ihre weitere Verwendung:

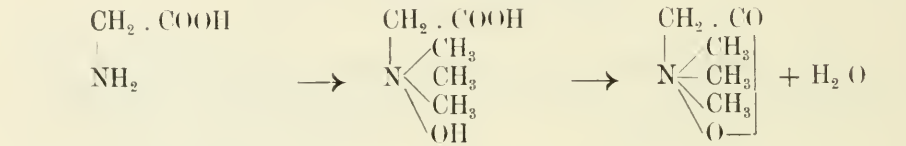
[1]) *G. Ciamician* und *C. Ravenna:* Atti R. Accad. dei Lincei. 20. 614 (1911).



p-Oxyphenyläthylamin — p-Oxyphenyläthylalkohol = Tyrosol.

Es ist wohl möglich, daß aus Aminosäuren in Pflanzen häufig Amine hervorgehen. Der Umstand, daß man ihnen bis jetzt nur vereinzelt begegnet ist, dürfte vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß sie nur in kleinen Mengen entstehen und immer gleich weiter verarbeitet werden.

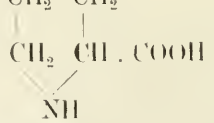
Im Pflanzenreich sind eine ganze Anzahl von Verbindungen aufgefunden worden, die zum Betain in naher Beziehung stehen. Wir haben bereits früher darauf hingewiesen, daß das Betain selbst dem Glykokoll nahe steht. Man kann es sich aus diesem durch vollständige Methylierung des Aminostickstoffes[1]) hervorgegangen denken:



Glykokoll = Aminoessigsäure — Betain — Anhydridform.

Das Betain ist in zahlreichen Pflanzen aufgefunden worden. Seine Stellung zum Eiweißstoffwechsel ist noch nicht aufgeklärt. Nach den einen Autoren stellt das Betain ein Stoffwechselendprodukt dar, nach anderen nur ein Zwischenprodukt. Es könnte z. B. durch Reduktion in Cholin übergehen und damit Beziehungen zu den Phosphatiden, insbesondere zum Lezithin, anknüpfen. Schließlich ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Rückverwandlung in Glykokoll eintritt.[2])

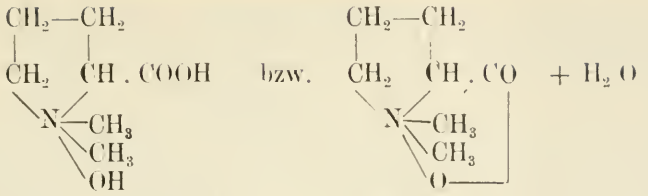
Es sind eine Reihe weiterer methylierter Verbindungen aus Pflanzen isoliert worden, die sich von bekannten Aminosäuren ableiten lassen. Wir wollen sie gleich der zugehörigen Aminosäure gegenüberstellen:



Prolin = α-Pyrrolidinkarbonsäure.

[1]) *R. Engeland:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 2968 (1909). — *E. Schulze* und *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**. 50 (1910). — Vgl. ferner über die Bildung dieser Körperklasse: *Georg Trier:* Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lezithine. Gebr. Bornträger. Berlin 1912.

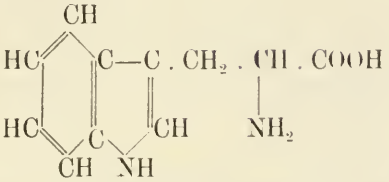
[2]) Vielleicht entsteht aus Betain auch Glykolsäure. Vgl. hierzu *Felix Ehrlich* und *Fritz Lange:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **46**. 2746 (1913).



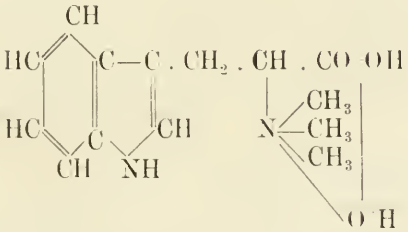
Stachydrin = Dimethylbetain der α-Pyrrolidinkarbonsäure [1])

bzw.

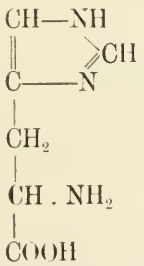
Anhydridform



Tryptophan = α-Amino-β-indolpropionsäure.

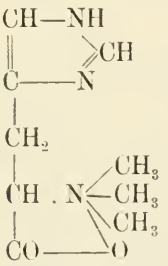


Hypaphorin = Trimethylbetain des Tryptophans.[2])

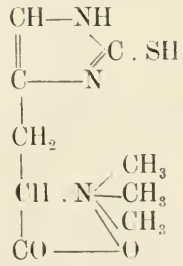


Histidin = α-Amino-β-imidazolylpropionsäure

und



Trimethylbetain des Histidins = Herzynin [3])



Ergothionein = Trimethylbetain des Thiohistidins.[4])

[1]) *E. Schulze* und *G. Trier:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 4654 (1909); Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**. 233 (1909); **67**. 81 (1910). — *R. Engeland:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 2965 (1909); Arch. f. Pharmazie. **247**. 463 (1909). — *R. Willstätter:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 1166 (1900). — Vgl. seine Synthese: *G. Trier:* Diss. Zürich 1910.

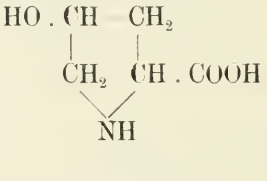
[2]) *van Romburgh:* Koninkl. Ak. van Wetensch. Amsterdam. **19**. 1250 (1911).

[3]) *G. Barger* und *Arthur James Ewins:* The Biochem. Journ. **7**. 204 (1913). — Vgl. die Synthese: *F. Kutscher:* Zentralbl. f. Physiol. **24**. 775 (1910).

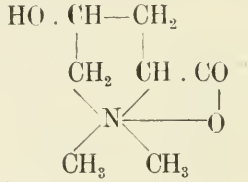
[4]) *G. Barger* und *A. J. Ewins:* Transact. Chem. Soc. **99**. 2336 (1911).

Das Stachydin ist in Stachysknollen[1]), in Galeopsis grandiflora und in Chrysanthemum cinerariifolium[2]) aufgefunden worden. Es ist ohne Zweifel noch bei manchen Labiaten und Kompositen anzutreffen. Das Hypaphorin findet sich in Erythrina Hypaphorus.[3]) Das Betain des Histidins ist im Boletus edulis angetroffen worden.[4]) Ferner ist es aus dem Champignon[5]) gewonnen worden. Besonders interessant ist das von *Tanret*[6]) aus dem Mutterkorn isolierte, schwefelhaltige Ergothionein. Es ist ein Histidin, in dem in der Imidazolgruppe an Stelle eines Wasserstoffatoms eine Thiogruppe eingetreten ist. Ferner ist der Stickstoff der Aminogruppe vollständig methyliert. Die gegebene Formel stellt die Anhydridform dar.

Es sind noch weitere Betaine aufgefunden worden, die in direkter Beziehung zu bestimmten Aminosäuren stehen. So enthalten Stachysarten die Betaine Betonizin und Turizin.[7]) Beide sind als Dimethylderivate des Oxyprolins erkannt worden.[8]) Sie sind isomer. Man kann sie als Oxy-stachydrine betrachten.

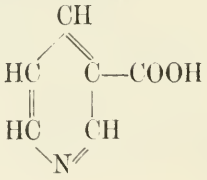


Oxy-prolin

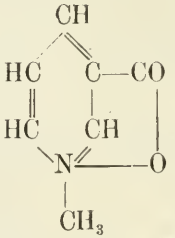


Oxyprolin-betain
(Betonicin und Turicin).

In diesem Zusammenhang sei kurz erwähnt, daß im Pflanzenreich ein weiteres Betain sehr verbreitet ist, das zwar zu keiner bekannten Aminosäure direkte Beziehungen besitzt, jedoch großes Interesse verdient, weil es vielleicht das Ausgangsmaterial zur Synthese mancher kompliziert gebauter Alkaloide darstellt. Es ist dies das Trigonellin. Es leitet sich von der Nikotinsäure ab:



Nikotinsäure = β-Pyridin-karbonsäure

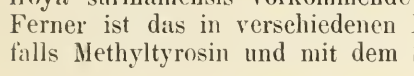


Trigonellin = Methyl-betain der Nikotinsäure.

[1]) *A. v. Planta* und *E. Schulze:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **26**. 939 (1893).
[2]) *K. Yoshimura* und *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 290 (1912).
[3]) *Greshoff*: Mededeelingen uits Lands Plant. **7**. 29 (1890); **25**. 54 (1898).
[4]) *C. Reuter:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **78**. 167 (1912). — Vgl. auch *G. Barger* und *A. J. Ewins:* Biochem. Journ. **7**. 204 (1913).
[5]) *F. Kutscher:* Zentralbl. f. Physiol. **24**. 775 (1910); Zeitschr. f. Untersuch. der Nahrungs- und Genußmittel. **21**. 535 (1910). — *R. Engeland* und *F. Kutscher:* Zentralbl. f. Physiol. **26**. 569 (1912).
[6]) *Tanret:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **149**. 222 (1909).
[7]) *E. Schulze* und *G. Trier:* Zeitschr. f. phys. Chem. **76**. 258 (1911); **79**. 235 (1912).
[8]) *A. Küng* und *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **85**. 209 (1913). — *A. Küng:* Ebenda. **85**. 217 (1913).

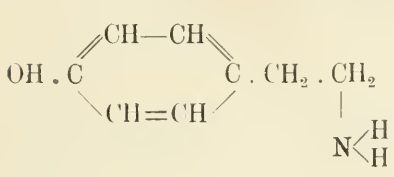
Das Trigonellin ist in den Samen des Bocksdorns, Trigonella foenum graecum, entdeckt worden.[1]) Später wurde es in vielen anderen Pflanzen aufgefunden.[2]) Über das Vorkommen von Nikotinsäure in Pflanzen berichten *U. Suzuki* und *S. Matsunaga*.[3])

Es sind im Pflanzenreiche auch einfachere Methylderivate von Aminosäuren aufgefunden worden. So erwies sich das in der Rinde von Geoffroya surinamensis vorkommende Surinamin als ein Methyltyrosin.[4]) Ferner ist das in verschiedenen Pflanzen aufgefundene Ratanhin ebenfalls Methyltyrosin und mit dem Surinamin identisch[5]):

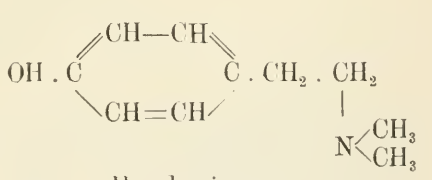


Surinamin = Ratanhin = p-Oxyphenyl-α-methylaminopropionsäure.

Schließlich sind noch Verbindungen bekannt geworden, die offenbar durch zwei Umwandlungen aus Aminosäuren entstanden sind. Ein solcher Körper ist das in Gerstenkeimen entdeckte Hordenin.[6]) Es hat die Konstitution eines p-Oxyphenyl-dimethyl-äthylamins.[7]) Wie der Name besagt, handelt es sich um ein p-Oxyphenyl-äthylamin, dessen Entstehungsweise aus Tyrosin wir schon kennen gelernt haben, in dem der Stickstoff der Aminogruppe zwei Methylgruppen trägt:



p-Oxyphenyl-äthylamin



Hordenin = p-Oxyphenyl-dimethyl-äthylamin.

Von Ornithin bzw. dem aus ihm durch Kohlensäureabspaltung hervorgehenden Tetramethylendiamin = Putreszin leitet sich eine aus

---

[1]) *E. Jahns:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **18**. 2518 (1885). — Vgl. die Synthese bei: *Hantzsch:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 31 (1886).

[2]) *A. v. Planta:* Ebenda. **23**. 1699 (1890). — *A. v. Planta* und *E. Schulze:* Ebenda. **26**. 939 (1893). — *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**. 155 (1909).

[3]) *U. Suzuki* und *S. Matsunaga:* Journ. of agricult. Tokio. **5**. 59 (1912). — *U. Suzuki, T. Shimamura* und *S. Odake:* Biochem. Zeitschr. **43**. 89 (1912).

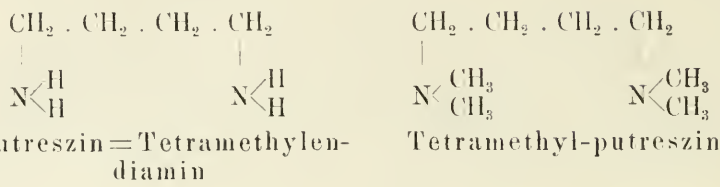
[4]) *Hüttenschmid:* Magazin f. Pharmazie. **7**. 287 (1824). — *H. Blau:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**. 153 (1908). — Vgl. auch *E. Friedmann* und *Guttmann:* Biochem. Zeitschr. **27**. 491 (1910). — *Treat B. Johnson* und *Ben H. Nicolet:* Americ. Chem. Journ. **47**. 459 (1912).

[5]) *Guido Goldschmied:* Monatshefte f. Chemie. **34**. 650 (1913). — Synthese vgl. *Emil Fischer* und *Werner Lipschitz:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **48**. 360 (1915). — Vgl. ferner *H. Blau:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**. 153 (1908). — *E. Winterstein:* Ebenda **105**. 20 (1919).

[6]) *Léger:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **142**. 108 (1906).

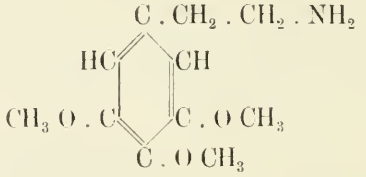
[7]) Vgl. die Synthese bei *K. W. Rosenmund:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 406 (1910); vgl. auch **42**. 4778 (1909). — *George Barger:* Transact. of the Chem. Soc. **95**. 2193 (1909).

Hyoscyamus muticus isolierte Base ab. Sie ist als ein Tetramethyl-putreszin erkannt worden[1]:

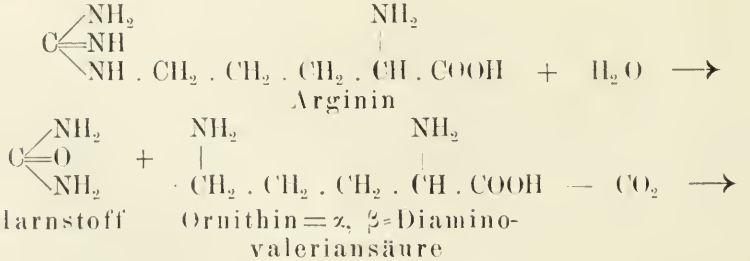


Putreszin = Tetramethylendiamin | Tetramethyl-putreszin.

Diese Verbindungen werden zum Teil bereits zu den Alkaloiden gerechnet. Es lassen sich auch noch andere Angehörige dieser Körperklasse mit bestimmten Eiweißspaltprodukten in enge Beziehung bringen. So ist aus Kakteen neben einer Anhalin genannten, mit Hordenin (vgl. S. 443) identischen Verbindung ein Alkaloid, Mezcalin genannt, gewonnen worden, dem die Konstitution eines 3, 4, 5-Trimethoxyphenyl-äthylamins zukommt[2]:



Vor allen Dingen sind Lysin und Arginin, bzw. das aus diesem letzteren gewinnbare Ornithin als Ausgangsmaterialien zur Synthese von bestimmten Alkaloiden sehr geeignet. Das Ornithin liefert unter Kohlensäureabspaltung Putreszin. Dieses steht dem Pyrrolidin und durch dieses dem Pyrrol sehr nahe. Lysin zeigt über Kadaverin Beziehungen zu Piperidin und Pyridin. Vom Pyrrol und vom Piperidin gelangen wir zum Chinolin bzw. Isochinolin. Die folgenden Formeln zeigen die Möglichkeit derartiger Übergänge[3]:



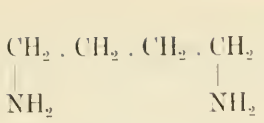
Arginin

Harnstoff | Ornithin = α, β-Diaminovaleriansäure

[1]) *R. Willstätter* und *W. Heubner:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3869 (1907).

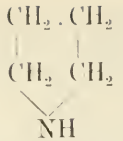
[2]) Vgl. *Ernst Späth:* Monatsh. f. Chemie. **40**. 129 (1919); **42**. 97 (1921).

[3]) Vgl. hierzu *E. Drechsel:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **23**. 3096 (1890). – *Aimé Pictet:* Pharmaz. Zeitg. Nr. 85 und 86 (1905).



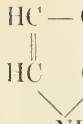
Putreszin = Tetramethylendiamin

$-NH_3$ und Ringschluß

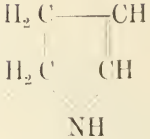


Pyrrolidin.

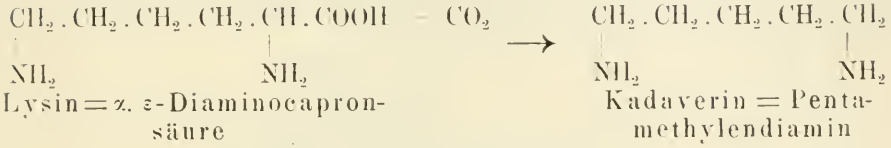
Pyrrolidin geht durch Oxydation über in:



Pyrrol. Pyrrol wird durch Reduktion übergeführt in

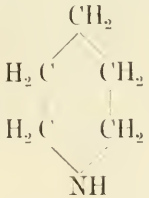


Pyrrolin.



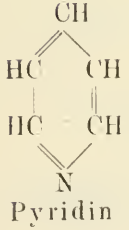
Lysin = α, ε-Diaminocapronsäure

Kadaverin = Pentamethylendiamin



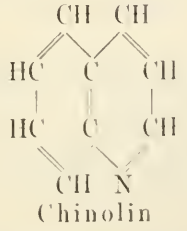
$-NH_3$ und Ringschluß . Piperidin geht durch Oxydation über in:

Piperidin.



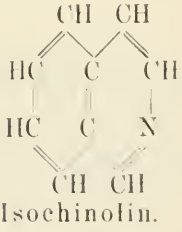
Pyridin

zeigt Beziehungen zu:



Chinolin

und



Isochinolin.

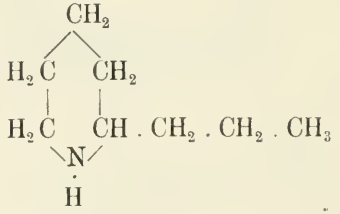
Die Betrachtung der Alkaloide der Pflanzenwelt ergibt, daß bestimmte Vorgänge bei ihrer Bildung sich wiederholen. Vielfach begegnen wir Glukosiden, d. h. es tritt ein Kohlehydrat, zumeist Glukose, in Verbindung mit dem eigentlichen Alkaloid. Etwas sehr häufiges ist auch der Eintritt eines Säureradikals — Benzoësäure (Kokain, Akonitin), Tropasäure (Atropin), Sinapinsäure (Sinapin), Essigsäure (Col-

chicin) usw. — in das Molekül des Alkaloids. Noch verbreiteter ist die Kupplung mit einem Alkoholrest, und zwar verbinden sich mit ihm OH- oder NH-Gruppen. Bis jetzt ist nur der Methylrest (CH_3) beobachtet worden. An seine Stelle kann auch das Methylenradikal treten. *Pictet*[1]) ist der Ansicht, daß der Formaldehyd das methylierende Agens in der Pflanze darstellt. Er stellt sich den Vorgang, wie folgt, vor:

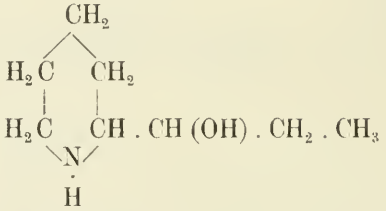
$$R-OH + H.C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} \longrightarrow R-O.CH_3 + O.$$

$$R-NH + H.C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} \longrightarrow R-N.CH_3 + O.$$

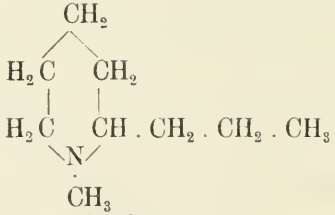
Es seien einige der bekanntesten und ihrer Struktur nach aufgeklärter Alkaloide hier angeführt[2]), um zu zeigen, wie eng in der Tat die Beziehungen zu den erwähnten Abkömmlingen von Aminosäuren sind. Das α-Coniin, eines der Alkaloide des Schierlings, Conium maculatum, ist d-, α-, n-Propyl-piperidin.[3]) In der gleichen Pflanze finden sich auch N-Methylconiin[4]) und Conhydrin:



α-Coniin



Conhydrin = Hydroxyconiin



Methylconiin.

Das gemeinsame Vorkommen der so nah verwandten Verbindungen läßt vermuten, daß diese auseinander hervorgehen und vielleicht den Weg der Synthese oder des Abbaus anzeigen.

Es sind zahlreiche Alkaloide bekannt, die sich auf den Pyridinkern zurückführen lassen. So ist das Arekaidin, ein Alkaloid der Arekanuß, N-Methyl-tetrahydronikotinsäure.[5]) Auch sein Methylester, das

[1]) *A. Pictet:* Pharm. Ztg. Nr. 85 und 86 (1905). — Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **40**. 3771 (1907). — Vgl. auch *J. Gadamer:* Chem. Ztg. **35**. 183 (1911).

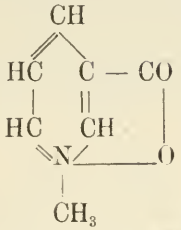
[2]) *Ernst Winterstein* und *Georg Trier:* Die Alkaloide. Gebr. Bornträger. Berlin 1910.

[3]) *A. Ladenburg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **39**. 2486 (1906).

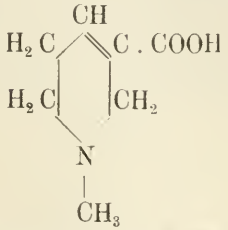
[4]) *Passon:* Ebenda. **24**. 1678 (1891).

[5]) *Jahns:* Arch. d. Pharmazie. **229**. 669 (1891). — *A. Wohl* und *A. Johnson:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 131 (1908).

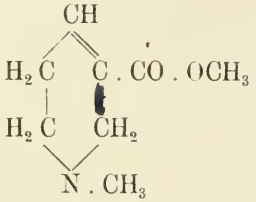
Arekolin, kommt in der Arekanuß vor. Seine nahen Beziehungen zum Trigonellin zeigt die Gegenüberstellung der beiden Formeln:



Trigonellin = Methylbetain der Nikotinsäure

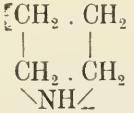


Arekaidin = N-Methyltetrahydro-nikotinsäure

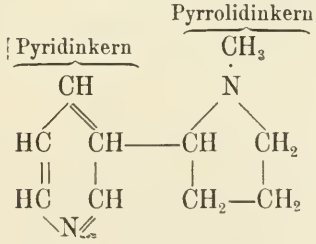


Arekolin = N-Methyl-tetrahydronikotinsäure-methylester.

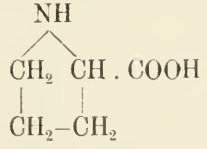
Das Pyrrolidin kommt auch als solches im Tabak vor.[1]) Es ist auch aus Mohrrübenblättern gewonnen worden:



Eine Kombination des Pyridin- und Pyrrolidinkernes findet sich im Nikotin. Es ist ein α-Pyridyl-β-N-methyl-pyrrolidin[2]):



Nikotin



α-Pyrrolidonkarbonsäure = Prolin.

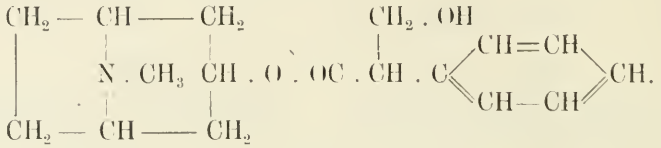
Dem Pyrrolidinkern sind wir schon begegnet, als wir das Prolin und Oxyprolin kennen lernten. Wir haben ferner auf die nahen Beziehungen der Pyrrolidonkarbonsäure hingewiesen, die leicht unter Wasser-

[1]) *Pictet* und *Court:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 3771 (1907).

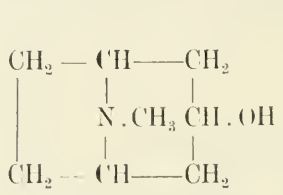
[2]) *Pinner;* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **26**. 294 (1893). — *Pictet* und *Rotschy:* Ebenda. **37**. 1225 (1904).

abspaltung aus Glutaminsäure entsteht. Es ist wohl möglich, daß die Pflanze diesen Weg zur Bildung des Pyrrolidinringes einschlägt. Es sei in diesem Zusammenhange auch noch einmal auf das Stachydrin verwiesen, welches das Dimethylbetain des Prolins ist.[1])

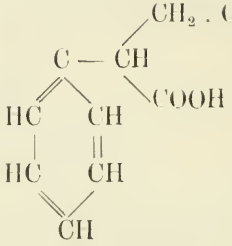
Zahlreiche Alkaloide bilden die Angehörigen der Solanaceen. Auch diese Verbindungen zeigen Beziehungen zum Pyrrolidin. So kommt z. B. dem Atropin die folgende Struktur zu[2]):



Atropin stellt einen Ester dar, dessen Alkohol das Tropin und dessen Säurekomponente die Tropasäure[3]) ist:



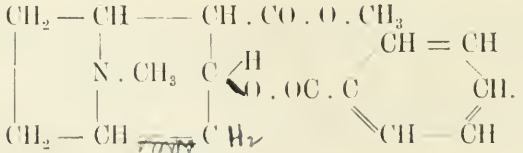
Tropin



Tropasäure.

Von großem Interesse ist der Befund, daß das Hyoscyamin, das zuerst in Hyoscyamus niger aufgefunden worden ist[4]), in seiner Zusammensetzung mit dem Atropin vollständig übereinstimmt. Auch es ist ein Troposäure-tropinester. Bei der Spaltung erhält man jedoch eine optisch-aktive Tropasäure, während das Atropin eine inaktive (razemische) Tropasäure liefert.[5])

Auch das Kokain, ein Alkaloid der Blätter von Erythroxylon coca[6]), steht dem Atropin sehr nahe:



Kokain.

[1]) Vgl. S. 441.

[2]) Vgl. *A. Ladenburg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 1162 (1902).

[3]) *A. Ladenburg* und *Rügheimer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **13**. 373 (1880). *R. Willstätter:* Annalen der Chemie. **326**. 12. (1903).

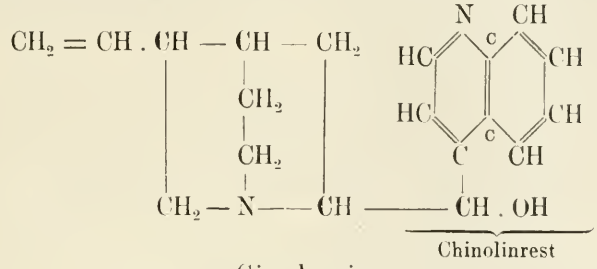
[4]) *Geiger* und *Hesse:* Annalen der Chemie. **217**. 82 (1883).

[5]) *J. Gadamer:* Archiv der Pharmazie. **239**. 294, 321 (1901). — Vgl. auch *Cushny:* Journ. of. Physiol. **30**. 176 (1903).

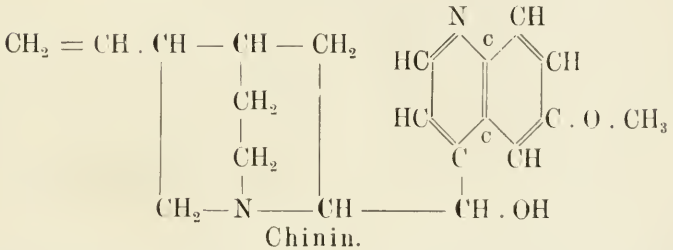
[6]) *Niemann:* Annalen der Chemie. **114**. 218 (1860).

Kokain ist der Methylester des benzoylierten Ecgonins.[1])

Zahlreich sind die Alkaloide, die sich vom Chinolin ableiten. Es steht in Beziehungen zum Indolkern und damit ohne Zweifel zum Tryptophan. Hierher gehören die zahlreichen Chinaalkaloide. Sie finden sich in den echten Chinarinden. Der wichtigste Vertreter dieser Klasse ist das Chinin. Es ist das p-Methoxyderivat des Cinchonins[2]):



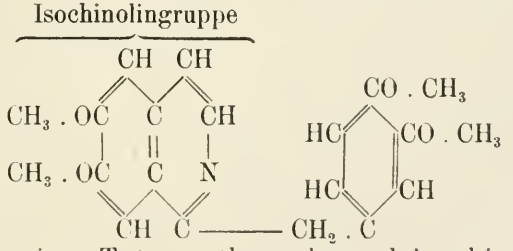
Cinchonin.



Chinin.

Auch die Strychnosalkaloide (Strychnin) gehören zur Gruppe der Chinolinalkaloide.

Schließlich wollen wir noch einen der zahlreichen Vertreter der Klasse der Isochinoline erwähnen. Es gehören die sogenannten Opiumalkaloide hierher. Das Papaverin[3]) hat folgende Konstitution[4]):



Papaverin = Tetramethoxy-benzyl-isochinolin.

[1]) *C. Liebermann:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **21**. 3169 (1888); **27**. 2051 (1894). — *A. Eichhorn:* Ebenda. **21**. 47, 3335 (1888). — *R. Willstätter:* Ann. d. Chemie. **326**. 42 (1903).

[2]) *W. Königs:* Annalen der Chemie. **347**. 143 (1906). — *P. Rabe:* Ebenda. **350**. 180 (1906); **365**. 354 (1909). — *W. v. Miller* und *Rhode:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellschaft. **27**. 1187, 1279 (1894); **28**. 1056 (1895); **33**. 3214 (1900). — *Zd. Skraup:* Monatshefte für Chemie. **9**. 783 (1888); **10**. 39 (1889); **16**. 159 (1895); **17**. 365 (1896); **21**. 879 (1900). — *Zd. Skraup* und *Piccoli:* Ebenda. **23**. 269 (1904).

[3]) *Merk:* Ann. d. Chemie. **66**. 125 (1848); **73**. 50 (1850).

[4]) *Guido Goldschmidt:* Monatsh. f. Chemie. **4**. 714 (1883); **6**. 372, 667, 954 (1882); **7**. 485 (1889); **8**. 510 (1890); **9**. 778 (1891); **10**. 673, 692 (1892). — *A. Pictet* und *A. Gams:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 2943 (1909).

Diese Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, welch kompliziert gebaute Verbindungen die Pflanzen darzustellen vermögen. Überall stoßen wir auf direkte und indirekte Beziehungen zu Bausteinen der Proteine. Zu den Alkaloiden gehören eine große Zahl von pharmakologisch wichtigen Verbindungen. Viele derselben verdanken ihre Entdeckung dem Umstande, daß bestimmte Drogen eigenartige Wirkungen auf den tierischen Organismus ausüben. Die genauere Untersuchung ergab dann, daß diese Eigenschaft auf bestimmte Verbindungen zurückzuführen ist.

Über die Bedeutung der Alkaloide für die Pflanze läßt sich nichts Bestimmtes aussagen. Während die einen Forscher ihnen eine große Rolle in ihrem Stoffwechsel zuschreiben und sie den inneren Sekreten des tierischen Organismus an die Seite stellen, vermuten andere Autoren, daß die Alkaloide Produkte des Zellstoffwechsels darstellen, die für die Pflanze ohne weiteren Nutzen sind. Die Pflanze soll durch die Bildung der Alkaloide unbrauchbar gewordene Produkte dem Stoffwechsel entziehen. Das Tier scheidet seine Stoffwechselendprodukte aus, die Pflanze dagegen ist genötigt, die Abfallprodukte des Stoffwechsels in eine Form überzuführen, in der sie unschädlich sind. Wir können diese Ansicht nicht für die richtige halten. Es wäre eine immerhin recht auffällige Erscheinung, wenn die Pflanzenzelle zur Unschädlichmachung von Stoffwechselendprodukten einen so komplizierten Weg einschlagen würde. Weshalb wählt dann innerhalb einer bestimmten Klasse von Pflanzen die eine Art diesen und eine andere einen ganz anderen Weg? In der Tierreihe finden wir in den wesentlichsten Punkten Übereinstimmung in der Art der Stoffwechselendprodukte. Es wäre auffallend, wenn die Pflanze ein und denselben Zweck auf so zahlreiche Arten zu erreichen versuchte. Wir sind vielmehr der Anschauung, daß die Alkaloide im Pflanzenreich eine bestimmte Rolle innerhalb des Stoffwechsels spielen. Man hat sie auch als Schutzstoffe betrachtet. In der Tat werden viele Pflanzen, die Alkaloide enthalten, von manchen Tieren gemieden. Man darf nicht aus dem Umstande, daß der Schutz kein vollständiger ist, den Schluß ableiten, daß den Alkaloiden in dieser Richtung keine Bedeutung zukommt. Es könnte auch sein, daß die Alkaloide bei der Assimilation und der Synthese neuer Zellbestandteile eine Rolle spielen. Würden die Alkaloide wirklich Stoffwechselendprodukte darstellen, dann müßten wir erwarten, daß sie in um so größerer Menge anzutreffen wären, je älter die Pflanzen sind. Das ist nun sicher nicht der Fall. Ja, manche Forscher schildern eine Abnahme des Alkaloidgehaltes mit dem Alter. In diesem Falle wäre bewiesen, daß die Alkaloide nicht nur Stoffwechselendprodukte sein können. Sie scheinen vielmehr wieder umgewandelt werden zu können. Es ist auch ganz gut denkbar, daß die Pflanze ein und dasselbe Produkt mannigfachen Zwecken dienstbar macht. Es sei in dieser Beziehung an die Kohlensäure im tierischen Organismus erinnert. Sie ist ein Stoffwechselendprodukt, hat aber dabei noch wichtige Aufgaben im Zellhaushalte zu erfüllen. Sie wirkt z. B. auf das Atemzentrum und trägt zur Regulation der Atmung bei. Leider fehlen noch systematische Untersuchungen über die Bedingungen, unter denen die Alkaloide entstehen. Es ist bekannt, daß manche Pflanzen unter bestimmten Verhältnissen diejenigen Alkaloide, die sie sonst bilden, nicht herstellen. Die Aufklärung der Bedeutung der Alkaloide für die Pflanzenwelt wird sicher wichtige Einblicke in das ganze Stoffwechsel-

getriebe der Pflanze eröffnen. Schon aus diesem Grunde sind systematische Forschungen über ihre Bildung anzustreben, um alle Vor- und Zwischenstufen bei der Entstehung eines bestimmten Alkaloides kennen zu lernen und gleichzeitig die Bedingungen zu erfahren, unter denen sie gebildet werden.

Nahe Beziehungen zu den Grundstoffen mancher Alkaloide hat der Blattfarbstoff, das Chlorophyll. Er enthält Pyrrolringe. Der Beziehungen der Farbstoffe der Indolgruppe zum Tryptophan haben wir schon gedacht. Erwähnt sei, daß das aus den Wurzeln des Sauerdorns, Berberis vulgaris, gewonnene Berberin, ein gelber Farbstoff, der Isochinolinreihe angehört. Seinen ganzen Eigenschaften und seiner Konstitution nach ist es ein Alkaloid. Gewiß wird die weitere Forschung die Beziehungen zwischen den einzelnen Gruppen von Verbindungen noch viel enger knüpfen, als es jetzt schon der Fall ist.

Wir wollen nun wieder zu der wichtigen Frage nach jenen Umwandlungen von Aminosäuren zurückkehren, die durch direkte Versuche zur Beobachtung gelangt sind. Sie sind geeignet, uns Fingerzeige über die Art des Abbaus der Eiweißbausteine in unseren Körperzellen zu geben, wissen wir doch, daß in den Grundzügen bei allen Zellarten die Stoffwechselvorgänge gleichartig sind, während in Einzelheiten jede Zellart Besonderheiten aufweisen kann. Hervorgehoben sei, daß auch hier die Fragestellung nie lauten darf, welcher Weg wird beim Abbau bestimmter Aminosäuren eingeschlagen, vielmehr müssen wir von Wegen sprechen, denn sicherlich vollzieht sich der Abbau je nach Bedarf und je nach den vorhandenen Bedingungen verschieden. Hinweisen wollen wir noch auf die hohe Bedeutung, die die Feststellung der Art des Abbaus von Aminosäuren durch bestimmte Zellarten für deren Charakterisierung hat. Durch das Studium des gesamten Stoffwechsels der einzelnen Zellformen bis in alle Einzelheiten kommen wir zu einer Festlegung der einzelnen Zelltypen, wie sie uns keine noch so genaue morphologische Forschung vermitteln kann. Fragen der Konstitution, Vererbung usw. können auf dieser Basis viel schärfer erfaßt werden. Es liegt hier ein Forschungsgebiet von ganz außerordentlicher Bedeutung vor uns.

Bestimmte Bakterien spalten aus Aminosäuren Kohlensäure ab. Man erhält dann immer das um einen Kohlenstoff ärmere Amin. Wir sind diesen Verbindungen schon wiederholt begegnet.[1]) Einmal sind Amine als solche in höheren Pflanzen aufgefunden worden, und ferner finden sich Methylderivate von solchen. Die folgende allgemeine Formel unterrichtet über diese Art des Abbaus von Aminosäuren:

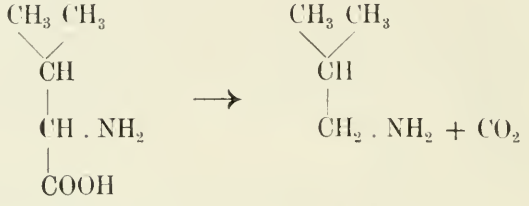
$$\begin{array}{l} R\,.\,CH\,.\,NH_2 - CO_2 \longrightarrow R\,.\,CH_2\,.\,NH_2. \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; COO\quad H \end{array}$$

Es ist dies nicht die einzige Art der Aminbildung. Es kann auch eine Reduktion eintreten und die Amingruppe durch Abspaltung von Ameisensäure entstehen:

$$\begin{array}{l} R\,.\,CH\,.\,NH_2 + 2\,H = R\,.\,CH_2\,.\,NH_2\,. + H\,.\,COOH. \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; COOH \end{array}$$

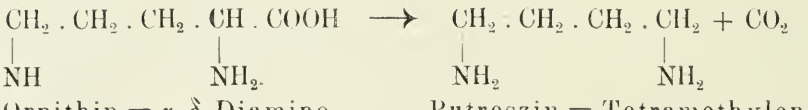
[1]) Vgl. S. 321 ff., 324.

Beide Arten der Bildung von Aminen aus Aminosäuren sind beobachtet worden. Wir haben bereits die Bildung von Methylamin aus Glykokoll, von Isoamylamin aus Leuzin, von p-Oxyphenyläthylamin aus Tyrosin, von Imidazolyläthylamin aus Histidin, von Agmatin aus Arginin und von Kadaverin aus Lysin besprochen. Das p-Oxyphenyläthylamin kommt stets im Emmentaler Käse vor und entsteht ohne Zweifel aus Tyrosin.[1]) Aus Valin geht Isobutylamin hervor[2]):



Valin = α-Aminoisovaleriansäure — Isobutylamin.

Ornithin, das Spaltstück des Arginins, liefert Tetramethylendiamin = Putreszin[3]):



Ornithin = α, δ-Diaminovaleriansäure — Putreszin = Tetramethylendiamin.

Phenylalanin wird zu Phenyläthylamin abgebaut[4, 5]):

Aus Tryptophan ist Indol-äthylamin zu erwarten:

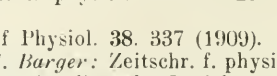
[1]) *van Slyke* und *B. Hart:* Amer. Chem. Journ. **30**. 8 (1903). — *E. Winterstein* und *Küng:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **59**. 138 (1909).

[2]) *Carl Neuberg* und *L. Karczag:* Biochem. Zeitschr. **18**. 434 (1909).

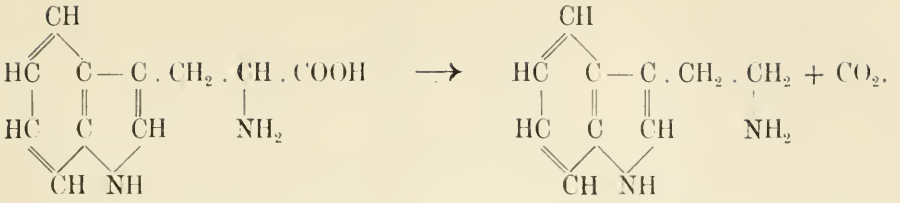
[3]) *A. Ellinger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 334 (1910). — *Ackermann:* Ebenda. **60**. 482 (1909).

[4]) *Rosenheim:* Journ. of Physiol. **38**. 337 (1909). — *G. Barger* und *Walpole:* Ebenda. **38**. 343 (1909). — *G. Barger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **61**. 188 (1909).

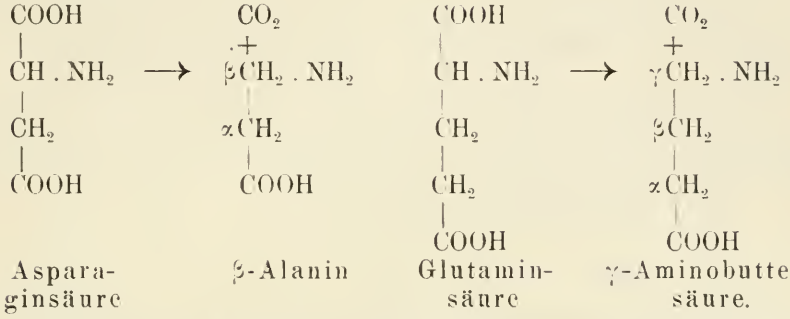
[5]) Von größtem Interesse ist die nahe Beziehung des Phenyläthylamins zu dem aus Ephedra vulgaris gewonnenen Alkaloid Ephedrin. Es hat die Zusammensetzung eines Phenylpropanolmethylamin:



Vgl. *Nagai:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 38 (1887). — *E. Schmidt:* Arch. d. Pharm. **250**. 154 (1912); **252**. 89 (1914).

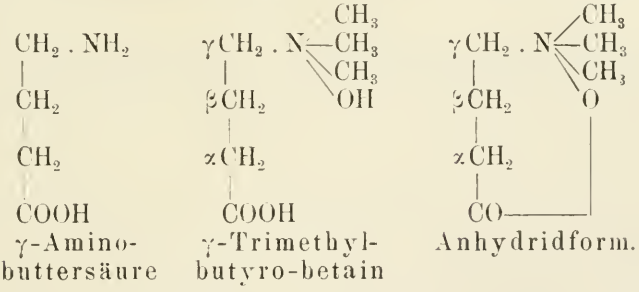


Asparaginsäure liefert β-Alanin[1]) und Glutaminsäure γ-Aminobuttersäure[2]):



Asparaginsäure — β-Alanin — Glutaminsäure — γ-Aminobuttersäure.

Die γ-Aminobuttersäure hat noch dadurch ein besonderes Interesse erlangt, weil der Nachweis geglückt ist, daß eine bei der Fäulnis von Pferdefleisch sich bildende Substanz[3]) ein γ-Trimethyl-butyro-betain ist.[4])



γ-Aminobuttersäure — γ-Trimethyl-butyro-betain — Anhydridform.

Die gleiche Verbindung wurde im Harn nach Phosphorvergiftung beobachtet.[5]) Es sei gleich hier angefügt, daß ein aus Fleisch und Fleischextrakt gewonnenes Produkt, das Karnitin[6]), wahrscheinlich einem γ-Trimethyl-α-oxybutyro-betain entspricht[7]):

[1]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. Biologie. **56**. 87 (1911). — *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Ebenda. **85**. 112 (1913).

[2]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 273 (1910). — *Emil Abderhalden* und *Karl Kautzsch:* Ebenda. **81**. 294 (1912). — *Emil Abderhalden, Georg Fromme* und *Paul Hirsch:* Ebenda. **85**. 131 (1913).

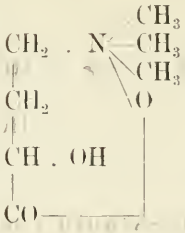
[3]) *L. Brieger:* Ptomaine. **3**. 28 (1886).

[4]) *R. Engeland* und *Fr. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 282 (1910).

[5]) *K. Takeda; Pflügers* Archiv. **133**. 365 (1910).

[6]) *W. Gulewitsch* und *R. Krimberg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 326 (1905). — *R. Krimberg:* Ebenda. **48**. 412 (1906); **53**. 514 (1907).

[7]) *R. Engeland:* Bericht. d. Deutsch. Chem. Ges. **42**. 2457 (1909); **43**. 2703 1910. — *Emil Fischer* und *Ch. Göddertz:* Ebenda. **43**. 3272 (1910). — *Adolf Rollett:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 60 (1910).



Diese Betaine entsprechen in ihrer Entstehung dem Hordenin.[1]) Wie dieses aus Tyrosin bzw. dem p-Oxyphenyläthylamin hervorgeht, bilden sie sich offenbar aus Glutaminsäure bzw. dem dieser entsprechenden γ-Aminobuttersäure.

Die Aminosäuren können auch so abgebaut werden, daß unter Abspaltung der Aminogruppe Fettsäuren mit der dem Ausgangsmaterial gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen entstehen. Dieser Vorgang vollzieht sich unter Reduktion:

$$R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH + 2H = R \cdot CH_2 \cdot COOH + NH_3.$$

Wahrscheinlich verläuft dieser Abbau stufenweise, etwa, wie folgt:

$$R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH + H_2O - NH_3 \longrightarrow R \cdot CH(OH) \cdot COOH + 2H - H_2O \longrightarrow R \cdot CH_2 \cdot COOH.$$

Die aus den einzelnen Aminosäuren sich bildenden Fettsäuren ergeben sich ohne weiteres aus ihrer Konstitution. Glykokoll liefert Essigsäure, Alanin Propionsäure, Valin Isovaleriansäure, Leuzin Isobutylessigsäure, Isoleuzin Methyl-äthyl-propionsäure[2]), Phenylalanin Phenylpropionsäure[3]), Tyrosin p-Oxyphenyl-propionsäure[4]), Tryptophan Indolpropionsäure.[5]) Histidin geht in Imidazolylpropionsäure[6]) über und aus Arginin bzw. Ornithin kann δ-Aminovaleriansäure[7]) erhalten werden. Asparaginsäure liefert Bernsteinsäure.[8]) Aus Glutaminsäure dagegen entsteht nicht die zu erwartende Glutarsäure, sondern hauptsächlich Bernsteinsäure.[9]) Ihre Bildung erfordert ohne Zweifel mehrere Vorgänge. Man kann sich vorstellen, daß Kohlensäure und Ammoniak abgespalten werden und dann eine Oxydation erfolgt:

[1]) Vgl. S. 443.

[2]) *Carl Neuberg* und *E. Rosenberg:* Biochem. Zeitschr. **7**. 199 (1907).

[3]) *Selitrenny:* Monatsh. f. Chemie. **10**. 908 (1889).

[4]) *E. Baumann:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **12**. 1452 (1879); **13**. 279 (1880).

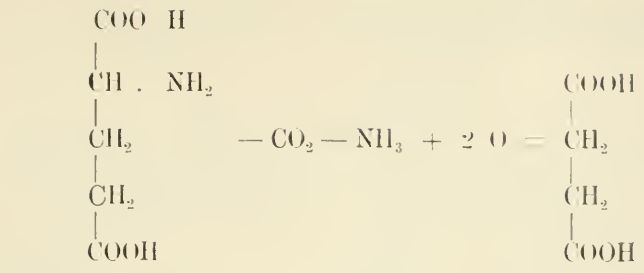
[5]) *F. G. Hopkins* und *Cole:* Journ. of Physiol. **29**. 451 (1903).

[6]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **65**. 508 (1910).

[7]) *E.* und *H. Salkorski:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **16**. 1191 (1883); **31**. 776 (1898). — *D. Ackermann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **60**. 482 (1919); **69**. 273 (1910).

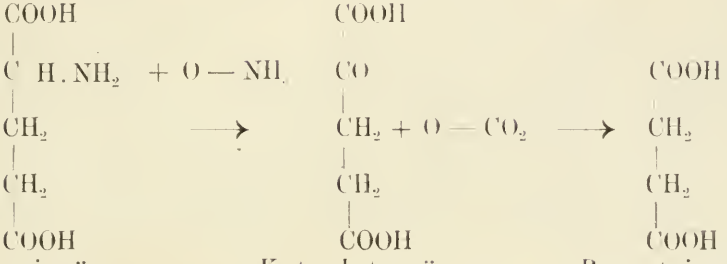
[8]) *Hoppe-Seyler:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 213 (1877). — *Carl Neuberg* und *C. Cappezzuoli:* Biochem. Zeitschr. **18**. 424 (1909). — *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **85**. 112 (1913).

[9]) *Walther Brasch* und *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **13**. 299 (1908). — *L. Borchardt:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **59**. 97 (1909). — *W. Brasch:* Biochem. Zeitschr. **18**. 380 (1909).



Glutaminsäure Bernsteinsäure.

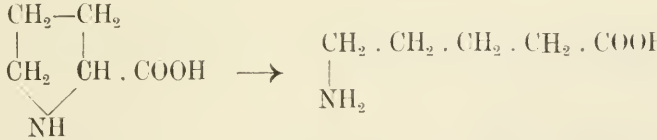
Sehr wahrscheinlich ist auch der folgende Weg:



Glutaminsäure Ketoglutarsäure Bernsteinsäure.

Diese Möglichkeit des Abbaues der Glutaminsäure stützt sich auf die Beobachtung, daß Hefe aus der Ketoglutarsäure mittels der Karboxylase Kohlensäure abspaltet.[1])

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß Prolin unter Aufspaltung seines Ringes in δ-Aminovaleriansäure und darüber hinaus in n-Valeriansäure übergeht[2]):



Prolin δ-Aminovaleriansäure

$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . COOH$

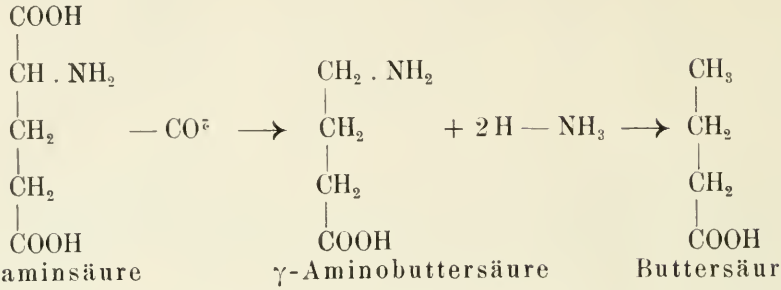
n-Valeriansäure.

Der Abbau der Aminosäuren durch Bakterien erfolgt in den meisten Fällen nicht einheitlich. Es mag das daran liegen, daß stets Gemische der mannigfaltigsten Mikroorganismen zur Wirkung kommen. Die meisten Untersuchungen sind so ausgeführt worden, daß man zu einer Lösung einer bestimmten Aminosäure unter Zugabe von Salzen und von Zucker als Nahrungsstoffe ein Stück gefaultes Pankreasgewebe zusetzte. Die in diesem enthaltenen Bakterien entwickeln sich bald lebhaft weiter und bauen die Aminosäuren in mannigfacher Weise ab. Durch Kombination

[1]) *C. Neuberg* und *M. Ringer:* Biochem. Zeitschr. **71**, 226, 237 (1915).

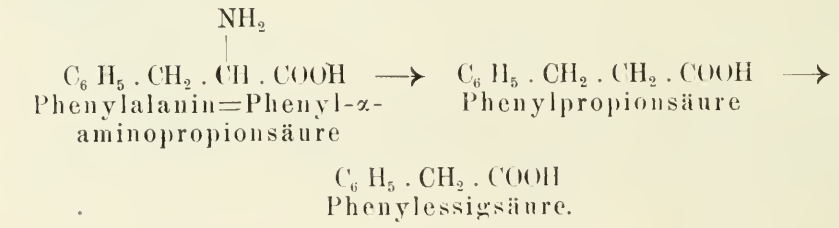
[2]) *C. Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **37**, 490 (1911). — *D. Ackermann:* Zentralbl. f. Biol. **57**, 104 (1911).

von Kohlensäureabspaltung und Desaminierung können z. B. die Dikarbonsäuren einbasische Fettsäuren liefern[1]):



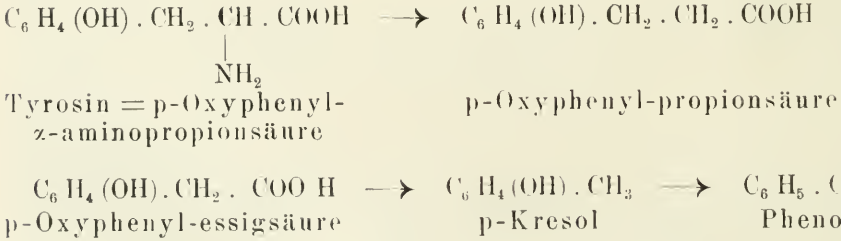
Glutaminsäure γ-Aminobuttersäure Buttersäure.

Zu den genannten Arten des Abbaus von Aminosäuren durch Bakterien gesellt sich noch eine dritte, nämlich der oxydative Abbau. Er kombiniert sich meistens mit der Desaminierung oder auch der Kohlensäureabspaltung. Eine ganze Reihe von tiefen Abbaustufen entstehen auf diese Weise aus Aminosäuren. Der Gang des stufenweisen Abbaus ist noch nicht in allen Teilen sichergestellt. Als Abkömmling des Phenylalanins ist die Phenylessigsäure sichergestellt worden.[2]) Bei ihrer Bildung sollen nach der bisherigen Annahme die folgenden Phasen durchlaufen werden:



Phenylalanin = Phenyl-α-aminopropionsäure — Phenylpropionsäure — Phenylessigsäure.

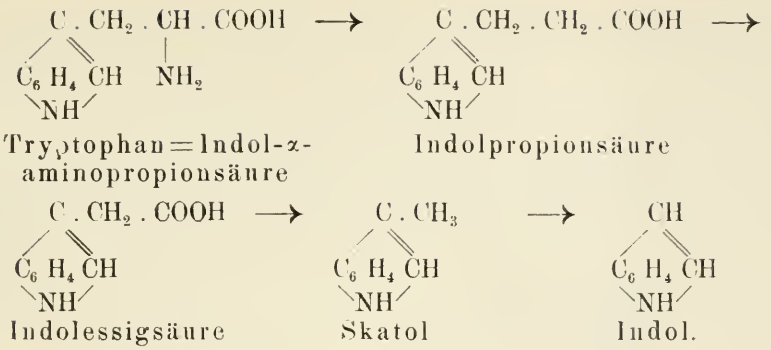
In der gleichen Weise entsteht aus Tyrosin p-Oxyphenylessigsäure. Hier geht der Abbau noch weiter und führt über Kresol zu Phenol[3]):



Tyrosin = p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure — p-Oxyphenyl-propionsäure — p-Oxyphenyl-essigsäure — p-Kresol — Phenol.

Tryptophan liefert in ganz entsprechender Weise Indolpropionsäure, Indolessigsäure, Skatol und Indol:

[1]) *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschr. **1**. 378 (1906).
[2]) *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 282 (1883).
[3]) *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 60 (1877); **4**. 304 (1880). — *E. Baumann* und *Brieger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3**. 149 (1879).



Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Abbaustufen nicht direkt aus einander hervorgehen. Es sind vielmehr noch mehrere Zwischenstufen vorhanden. So ist z. B. als Übergangsstufe von p-Kresol zu Phenol die p-Oxybenzoësäure, $C_6H_4(OH).COOH$, angenommen worden. Wahrscheinlich kommen zum Teil auch Zwischenstufen ganz anderer Art vor. Sicher folgen sich die verschiedenartigsten Vorgänge in buntem Wechsel. Vor allem sind es Reduktions- und Oxydationsvorgänge, die den Abbau der einzelnen Verbindungen herbeiführen. Wir kennen noch nicht von allen Aminosäuren die Abbaustufen. So wissen wir z. B. vom Zystin nur, daß es u. a. schließlich Schwefelwasserstoff liefern kann. Es erfolgt auch hier der Abbau über mehrere Stufen.

Der Abbau der Aminosäuren durch Bakterien ist vielfach als ein Fäulnisvorgang bezeichnet worden. Die ihn bewirkenden Lebewesen werden Fäulnisbakterien und die entstehenden Verbindungen Fäulnisprodukte genannt.[1]) Diese Bezeichnungen sind nicht mehr haltbar und werden besser ganz vermieden. Zahlreiche sogenannte Fäulnisprodukte entstehen ohne jede „Fäulnis", d. h. es brauchen nicht immer Produkte gebildet zu werden, die sich durch den Geruch als „faulig" erweisen.[2]) Dazu kommt, daß viele von ihnen auch ohne Bakterien entstehen und z. B. Stoffwechselzwischenprodukte im Organismus höherer Pflanzen und Tiere sind. Es ist deshalb besser, ganz allgemein vom Abbau bestimmter Aminosäuren durch Bakterien zu sprechen. In Zukunft wird ohne Zweifel das Hauptgewicht auf das Studium des Abbaus einzelner Aminosäuren durch ganz bestimmte Bakterienarten gelegt werden. Die Art des Abbaus ist für manche Lebewesen ganz charakteristisch.[3])

Ein sehr schönes Beispiel dafür, daß verschiedene Zellarten bestimmte Aminosäuren in besonderer Weise abbauen, liefern die wichtigen Beobachtungen von *Felix Ehrlich*[4]) über die Spaltung solcher Verbindungen

[1]) *E.* und *H. Salkowski:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **13**. 191, 2217 (1880); Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. 8 (1884). — *M. Nencki:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 8. 356 (1875).

[2]) *D. Ackermann* und *F. Kutscher* haben den Namen Aporrhegmen eingeführt. Es scheint mir eine solche Bezeichnung nicht zweckmäßig, weil sie Produkte zusammenfaßt, die eine ganz verschiedene Herkunft haben können.

[3]) Vgl. weitere Literatur bei *Marceli Nencki:* Opera omnia. I. 92, 113, 144, 244, 246 ff., 174, 537 usw. — *L. Brieger:* Die Ptomaine. Berlin 1886.

[4]) *F. Ehrlich:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **39**. 4072 (1906); **40**. 1027, 2538 (1907); **44**. 139 (1911); Zeitschr. d. Vereins f. Deutsche Zuckerindustrie. **55**. 539 (1905); Biochem. Zeitschr. **1**. 8 (1906); **2**. 52 (1908); **18**. 391 (1909); Breslauer Chem. Gesellsch. 11. Februar 1910.

durch Hefezellen. Man hatte allgemein angenommen, daß die Fuselöle, die bei der durch Hefe herbeigeführten Gärung auftreten, auf Kohlehydrate zurückzuführen seien. *Ehrlich* stellte fest, daß nicht diese sondern bestimmte Aminosäuren in Alkohol übergeführt werden. Man hat von einer „alkoholischen Gärung" der Aminosäuren gesprochen.

Die aus den einzelnen Aminosäuren entstehenden Alkohole ergeben sich aus dieser allgemeinen Formel von selbst: d-Valin liefert Isobutylalkohol, l-Leuzin Isoamylalkohol, Isoleuzin d-Amylalkohol, l-Phenylalanin Phenyläthylalkohol = Phenosol, Tyrosin p-Oxyphenyläthylalkohol. auch Tyrosol genannt, Histidin Imidazolyläthylalkohol = Hystol und Tryptophan Indoläthylalkohol = Tryptophol. Es sei die Bildung des zugehörigen Alkohols ohne Rücksicht auf die Zwischenstufen am Beispiel des Leuzins und Tyrosins zur Darstellung gebracht:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!> CH \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH + H_2O = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!> CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH + CO_2 + NH_3$$

Leuzin — Isoamylalkohol.

$$C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH + H_2O = C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH + CO_2 + NH_3$$

Tyrosin = p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure — p-Oxyphenyl-äthylalkohol = Tyrosol.

Es entsteht somit immer der um ein Kohlenstoffatom ärmere Alkohol. Läßt man die Hefe auf razemische Aminosäuren einwirken, dann wandelt sie hauptsächlich und vielleicht ausschließlich jene optisch-aktive Komponente um, die in der Natur vorkommt. Von d, l-Leuzin wird z. B. nur l-Leuzin in Isoamylalkohol übergeführt, die d-Komponente bleibt unverändert zurück.

Wie wir schon früher erwähnt haben, werden nicht nur die Aminosäuren in die um einen Kohlenstoff ärmeren Alkohole übergeführt, sondern es werden die gleichen Alkohole auch aus den Aminen gebildet.[1]) Diese Umwandlung läßt sich, wie folgt, darstellen:

$$R \cdot CH_2 \cdot NH_2 + H_2O = R \cdot CH_2 \cdot OH + NH_3.$$

p-Oxyphenyläthylamin liefert Tyrosol und Isoamylamin Isoamylalkohol. Vom Alkohol geben sich Beziehungen über den Aldehyd zur entsprechenden Säure[2]):

$$R \cdot CH_2 \cdot OH \longrightarrow R \cdot C\!\begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{matrix} \longrightarrow R \cdot C\!\begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow OH \end{matrix}$$

Eine weitere Möglichkeit des Abbaues von Aminosäuren und der Bildung von Alkohol ergibt sich aus der Beobachtung, daß gewisse Schimmelpilze, z. B. Oidium lactis, aus Aminosäuren unter geeigneten Bedingungen optisch-aktive Oxysäuren bilden. Diese Umwandlung erfolgt nach der folgenden allgemeinen Gleichung:

[1]) *Felix Ehrlich* und *P. Pistschimuka:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 45. 1006 (1912).
[2]) Vgl. auch *M. Guggenheim* und *Wilh. Löffler:* Biochem. Zeitschr. 72. 325 (1916).

$$\underset{\text{Aminosäure}}{R.\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}.COOH} + H_2O = \underset{\text{Oxysäure.}}{R.\underset{\underset{OH}{|}}{CH}.COOH} + NH_3$$

So liefert l-Tyrosin d-p-Oxyphenyl-milchsäure, d-l-Phenylalanin d-Phenyl-milchsäure und l-Tryptophan l-Indol-milchsäure. In allen drei Fällen ist die Seitenkette der aromatischen Aminosäuren, der Alaninrest, in den Milchsäurerest übergeführt worden[1]):

$$\underbrace{R.CH_2.\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}.COOH}_{\text{Aminopropionsäurerest}} \longrightarrow \underbrace{R.CH_2.\underset{\underset{OH}{|}}{CH}.CCOH}_{\text{Milchsäurerest.}}$$

Es könnten nun diese Oxysäuren unter Kohlensäureabspaltung in Alkohol übergehen. Es würde sich in diesem Falle die Umwandlung der Aminosäuren in den um einen Kohlenstoff ärmeren Alkohol, wie folgt, vollziehen:

$$\underset{\text{Aminosäure}}{R.\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}.COOH} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{Oxysäure}}{R.CH(OH).COOH} - CO_2 \longrightarrow \underset{\text{Alkohol.}}{R.CH_2.OH}$$

Ehrlich stellt sich als weitere Zwischenstufe bei der Umwandlung der Oxysäure in den Alkohol die Bildung eines Aldehyds unter Abspaltung von Ameisensäure vor. Diese müßte dann in Kohlensäure und Wasserstoff zerfallen, wobei der letztere den Aldehyd zum Alkohol reduzieren könnte:

$$\underset{\text{Oxysäure}}{R.CH(OH).COOH} \longrightarrow \underset{\text{Aldehyd}}{R.C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}} + \underset{\text{Ameisensäure}}{H.COOH}$$

$$H.COOH \longrightarrow CO_2 + H_2 \qquad \underset{\text{Alkohol.}}{R.CH_2.OH}$$

Otto Neubauer und *Fromherz*[2]) sind noch auf einen anderen Weg, der bei der Überführung der Aminosäuren in den um einen Kohlenstoff ärmeren Alkohol eingeschlagen wird, gestoßen. Sie verfolgten die Umwandlung von Phenylaminoessigsäure in Benzylalkohol. Dabei erhielten sie außer dem erwarteten Alkohol noch Phenylglyoxylsäure. Diese Verbindung ist eine Ketonsäure:

$$\underset{\text{Phenylamino-essigsäure}}{C_6H_5.\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}.COOH} \longrightarrow \underset{\text{Phenylglyoxyl-säure}}{C_6H_5.CO.COOH} \longrightarrow \underset{\text{Benzyl-alkohol.}}{C_6H_5.CH_2.OH}$$

[1]) *Felix Ehrlich* und *K. A. Jacobsen:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **44**. 888 (1911).
[2]) *Otto Neubauer* und *Fromherz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 326 (1911).

Nun ist allerdings die Phenylaminoessigsäure eine Verbindung, die in der Natur noch nicht aufgefunden worden ist. Daß jedoch hier ohne Zweifel nicht ein durch die Struktur der Verbindung bedingter eigenartiger Abbau vorliegt, zeigt die Beobachtung, daß Hefe p-Oxyphenyl-milchsäure nicht oder doch nur in geringen Mengen weiter verarbeitet, während die entsprechende Ketonsäure, die p-Oxyphenyl-brenztraubensäure, leicht in p-Oxyphenyläthylalkohol übergeführt wird. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich der folgende Weg des Abbaus einer Aminosäure zum Alkohol:

$$\underset{\text{Aminosäure}}{R.CH(NH_2).COOH} + O \longrightarrow \underset{\text{Hydrat der Iminosäure}}{R.C(OH)(NH_2).COOH} - NH_3 \longrightarrow$$

$$R.CO.COOH - CO_2 \longrightarrow \underset{\text{Aldehyd}}{R.C{<}^{O}_{H}} + 2H \longrightarrow \underset{\text{Alkohol}}{R.CH_2.OH}$$

Ketonsäure

O. Neubauer hat bei dieser Art der Bildung von Alkohol aus einer Aminosäure an zwei Stellen Zwischenstufen als wahrscheinlich angenommen, die sich zurzeit dem Nachweis entziehen. Der ersten Umwandlung der Aminosäure in die Ketonsäure soll die Bildung des Hydrates der Iminosäure vorausgehen. Ferner nimmt *Neubauer* mit *Ehrlich* die Bildung eines Aldehyds bei der Überführung der Ketonsäure in den Alkohol an, der dann zur Alkoholgruppe reduziert wird.

Der Abbau der Aminosäuren zeigt im einzelnen Versuch nicht in seiner Gesamtheit diesen Verlauf. Es entstehen immer neben den Hauptprodukten noch andere, die entweder als Nebenreaktionen aufzufassen sind, oder aber sie verdanken ihre Bildung dem Umstande, daß sicher neben den verwendeten Zellarten noch andere Lebewesen, z. B. Bakterien usw. am Abbau teilnehmen. Infektionen aller Art lassen sich bei derartigen Versuchen kaum vermeiden.

Die Betrachtung des Abbaus von Aminosäuren durch diese niederen Organismen ergibt uns ein sehr mannigfaltiges Bild. Es ist sehr wahrscheinlich, daß jede der geschilderten Arten des Abbaues von Aminosäuren vorkommt. Sicher gibt es auch noch andere Wege, die eingeschlagen werden. Die bis jetzt bekannten und in Frage gezogenen seien in ihren Hauptzügen hier übersichtlich zusammengestellt:

1. Umwandlung der Aminosäuren in Amine:

a) durch Abspaltung von Kohlensäure:

$$R.CH_2.CH(NH_2).COOH \longrightarrow R.CH_2.CH_2.NH_2 + CO_2$$

b) durch Reduktion und Abspaltung von Ameisensäure:

$$R.CH_2.CH(NH_2).COOH + 2H \longrightarrow R.CH_2.CH_2.NH_2 + H.COOH.$$

2. Bildung des Amins und nachfolgende Desaminierung durch Hydrolyse:

$$\begin{array}{l} R.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH - CO_2 \longrightarrow \\ R.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}} + H_2O - NH_3 \longrightarrow \\ R.CH_2.CH_2.OH. \end{array}$$

3. Hydrolytische Desaminierung unter Bildung von Oxysäuren und nachträgliche Abspaltung der Kohlensäure:

$$\begin{array}{l} R.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH + H_2O - NH_3 \longrightarrow \\ R.CH_2.\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}.COOH - CO_2 \longrightarrow \\ R.CH_2.CH_2.OH. \end{array}$$

4. Oxydative Desaminierung unter Bildung von Ketonsäuren und nachträgliche Abspaltung der Kohlensäure:

$$\begin{array}{l} R.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH + O \longrightarrow \\ R.CH_2.CO.COOH + 2H - CO_2 \longrightarrow \\ R.CH_2.CH_2.OH. \end{array}$$

5. Bildung von Fettsäuren durch Reduktion unter Abspaltung der NH_2-Gruppe (reduktive Desaminierung):

$$R.CH_2\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH + 2H \longrightarrow R.CH_2.CH_2.COOH + NH_3.$$

6. Kombination verschiedener Vorgänge mit Oxydationen, z. B.:

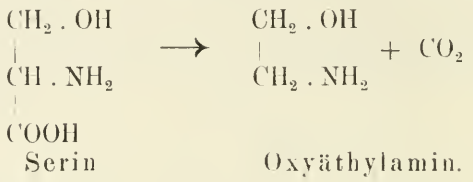
$$\begin{array}{l} R.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH + 2H - NH_3 \longrightarrow \\ R.CH_2.CH_2.COOH + 3O - CO_2 - H_2O \longrightarrow R.CH_2.COOH. \end{array}$$

Wir werden bei der Besprechung des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus auf die gleichen Fragestellungen stoßen. Wir werden denselben Wegen der Zerlegung dieser Verbindungen begegnen und erkennen, daß im Pflanzen- und Tierreich zahlreiche Zellvorgänge den gleichen Verlauf zeigen. Das Studium des Abbaues der Aminosäuren hat als allgemein wichtiges Ergebnis klargelegt, daß auch hier kein plötzlicher Zerfall bis zu den Stoffwechselendprodukten eintritt. Der Abbau erfolgt vielmehr stufenweise. Jedes einzelne Zwischenprodukt kann den Ausgangspunkt zu mannigfaltigen Synthesen abgeben. Vielleicht führen alle

Wege, die von den Aminosäuren zu einfacheren Verbindungen weisen, auch zu diesen zurück. Vielleicht ist jeder einzelne Vorgang umkehrbar!

Es spricht sehr vieles dafür, daß auch die höher organisierten Pflanzenorganismen Aminosäuren in der geschilderten Weise abbauen können. Es ist in dieser Richtung von großem Interesse, daß die Rosaceen Phenyläthylalkohol unter ihren Riechstoffen enthalten.[1]) Auf das Vorkommen von verschiedenen Aminen im Mutterkorn usw. haben wir schon hingewiesen.[2])

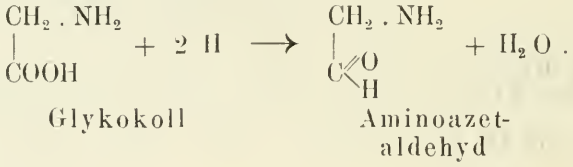
Hervorgehoben sei noch die Möglichkeit der Bildung von Aminoäthylalkohol=Oxyäthylamin aus Serin durch Kohlensäureabspaltung[3]):



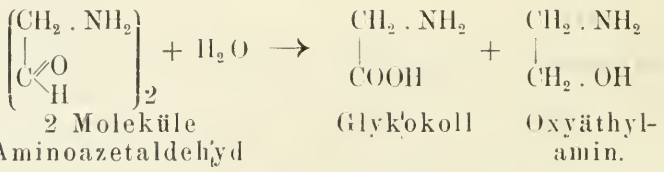
Serin Oxyäthylamin.

Das Oxyäthylamin führt, wie wir schon gesehen haben[4]), zum Cholin und Betain hinüber und gibt uns vielleicht die Beziehungen wieder, die zwischen Aminosäuren und den am Aufbau der Phosphatide beteiligten Basen bestehen. Daß Aminoäthylamin selbst Baustein von Angehörigen der Phosphatide sein kann, haben *G. Trier*[5]) und *Eppler*[6]) festgestellt.

Es sei in diesem Zusammenhang auch der Bildung von Aminoaldehyden aus Aminosäuren gedacht.[7]) So liefert Glykokoll Aminoazetaldehyd. Dieser kann gleichfalls zu Oxyäthylamin führen:



Glykokoll Aminoazetaldehyd



2 Moleküle Aminoazetaldehyd Glykokoll Oxyäthylamin.

Gewiß können in gleicher Weise andere Aminoaldehyde zu wichtigen Ausgangsmaterialien für die Zelle werden, sei es, daß die *Cannizzaro*sche Reaktion eingreift, sei es, daß die entstandenen Aldehyde in anderer Weise Kondensationen mit anderen Verbindungen eingehen.

[1]) *v. Soden* und *Rojahn:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 33. 1723. 3063 (1900). — *Walbaum:* Ebenda. 33. 1904. 2299 (1900).
[2]) Vgl. S. 438.
[3]) Vgl. *Nord:* Biochemische Zeitschr. 95 (1919).
[4]) Vgl. S. 244.
[5]) *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 73. 383 (1911); 76. 496 (1912).
[6]) *Julius Eppler:* Ebenda. 87. 233 (1913).
[7]) Vgl. S. 255.

Es besteht für uns kein Zweifel, daß man von den verschiedenen Abbaustufen der Aminosäuren aus Brücken auffinden wird, die zu allen möglichen, für die Pflanzen charakteristischen Verbindungen, wie zu der großen Klasse der Terpene, den Bestandteilen der ätherischen Öle, und der Gruppe der mannigfaltigen Farbstoffe führen. Durch Kombination der unter den Abbaustufen auftretenden Amine, Aldehyde und Alkohole mit allen möglichen von der Pflanze erzeugten Verbindungen lassen sich jetzt schon Zusammenhänge aller Art vermuten, doch kommt solchen Überlegungen so lange keine entscheidende Bedeutung zu, als nicht durch den Versuch entschieden werden kann, ob sie sich in die Wirklichkeit umsetzen lassen. Leider ist die höher organisierte Pflanze bis jetzt noch sehr wenig Versuchsobjekt bei Untersuchungen über den Zellstoffwechsel gewesen. Es klaffen überall noch weite Lücken! Ungezählte Probleme harren der Lösung. Die engen Beziehungen, die zwischen dem Tierreich und der Pflanzenwelt bestehen, lassen erhoffen, daß von beiden Seiten aus durch weitere Forschungen Anregungen hinüber und herüber sich ergeben werden. Schon die jetzt vorliegenden Ergebnisse zeigen deutlich, daß ein volles Verständnis des Zellstoffwechsels nur möglich ist, wenn Pflanzen- und Tierzelle zusammen betrachtet werden. Die Pflanze liefert dem Tier Energie und organische Verbindungen mit bestimmter Struktur. Wir müssen erfahren, wie sie entstehen, und was die Pflanze selbst mit ihnen macht, sollen wir in jedem einzelnen Falle den aus ihnen hervorgehenden Produkten über alle Zwischenstufen folgen können. Vor allen Dingen sind nur von einer sehr breiten Basis aus vergleichende Studien über den Zellstoffwechsel bei Pflanze und Tier möglich. Ähnlichen oder gleichen Vorgängen entsprechen sehr wahrscheinlich auch verwandte Züge im Zellaufbau und in den Zellfunktionen. Es gibt keine reizvollere Aufgabe, als zu erforschen, in welchen Punkten Pflanze und Tier sich gleichen, und in welchen sie sich unterscheiden.

Vorlesung XXIII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

7.

Verhalten der Eiweißstoffe im tierischen Organismus. Ihr Abbau im Magendarmkanal.

Der tierische Organismus nimmt mit seiner Nahrung beständig Eiweiß auf, besteht sie doch aus mehr oder weniger veränderten Zellen, die alle Proteine enthalten. Daneben sind in sehr geringen Mengen auch Abbaustufen, wie Peptone und Aminosäuren, vorhanden. Sie sind teils auf Stoffwechselvorgänge in den betreffenden Geweben zurückzuführen, zum Teil entstehen sie postmortal durch sogenannte autolytische Vorgänge. Wir werden bald erfahren, daß alle Zellarten über Fermente verfügen, die Eiweiß bis zu seinen Bausteinen abbauen können. Während in der lebenden Zelle die einzelnen Fermente nur nach Bedarf ihre Wirkung entfalten, beginnen sie in der toten Zelle mit der Änderung der physikalischen Bedingungen des Zellinhaltes regellos ihre Tätigkeit zu entfalten. Dabei kommt es unter anderem auch zur Bildung von Eiweißabbaustufen. Die Zellfermente der Nahrung können auch im Verdauungskanal noch weiter wirken, solange sich Bedingungen finden, die ihrer Wirksamkeit nicht Halt gebieten. Für uns kommen sie nur insoweit in Betracht, als wir Nahrungsmittel nicht in gekochter oder sonst künstlich veränderter Form aufnehmen. Die Fermente vertragen keine höheren Temperaturen. Kochen vernichtet ihre Wirksamkeit. Auch sonst sind sie gegenüber verschiedenen Einwirkungen, wie Veränderung der Reaktion sehr empfindlich. Nur beim Pflanzenfresser kommt den proteolytischen Zellfermenten eine die Verdauung in größerem Umfange unterstützende Bedeutung zu[1]), weil die Pflanzenzellen nicht so rasch von den Verdauungssäften durchdrungen werden, wie es beim Fleisch der Fall ist, und ferner die Herbivoren vielfach Vorrichtungen besitzen, in denen die zerkaute Speise längere Zeit bei Körpertemperatur aufbewahrt werden kann, und zwar unter Bedingungen, die der Wirkung jener Fermente günstig sind. Es sei z. B. an die Einrichtungen des Wiederkäuermagens erinnert.[2]) Der Pflanzenfresser nimmt mit seiner

[1]) *Ellenberger:* Skand. Arch. f. Physiol. 18. 306 (1906). — *P. Bergmann:* Ebenda 18. 119 (1906). — *W. Grimmer:* Biochem. Zeitschr. 4. 80 (1907). — *Hans Aron* und *Paul Klempin:* Ebenda. 9. 163 (1908).

[2]) Vgl. S. 100.

Nahrung, besonders, wenn er Produkte verzehrt, die mit Reservestoffen beladen sind, wie Knollen, Zwiebeln, Samen, neben Eiweiß und geringen Mengen von Eiweißabbaustufen mehr oder weniger große Mengen von Säureamiden — Asparagin und Glutamin — auf.[1]) Beim Fleischfresser spielen derartige Verbindungen keine Rolle bei der Ernährung.

Der tierische Organismus nimmt somit die zur Klasse der Eiweißstoffe gehörenden Verbindungen fast ausschließlich in Form von Eiweiß auf. Es gilt dies besonders für die Karnivoren und auch die Omnivoren, sofern diese ihre Nahrung hauptsächlich aus der Tierwelt beziehen. Zunächst kommen die Eiweißstoffe der Nahrung in der Mundhöhle mit dem Sekret der Speicheldrüsen in Berührung. Der Speichel enthält keine auf Eiweiß eingestellten Fermente. Die Verdauung der Proteine beginnt erst im Magen. Hier finden sich proteolytische Fermente. Ihre Wirkung wird durch gründliches Zerkauen der Speise in der Mundhöhle sehr begünstigt. Je kleiner die Partikelchen der Nahrung in den Magen kommen, um so mehr Angriffspunkte finden die Fermente. Besonders die Pflanzennahrung bedarf einer ausgiebigen Zerkleinerung, damit der Inhalt der einzelnen Zellen freigelegt wird. Sehr günstig wird die Verdauung der Proteine beim Pflanzenfresser auch durch die vorausgehende Mazeration der Pflanzenteile in den wiederholt erwähnten besonderen Abschnitten des Anfangsdarms beeinflußt. Die Erweichung der starren Hüllen der Pflanzenzellen unter dem Einfluß feuchter Wärme befördert die Auflösung der Gewebe in feinste Teilchen. Während man z. B. im Wiederkäuermagen im Inhalt des Pansens noch leicht die aufgenommenen Gewebe — Halme, Blätter usw. — erkennen kann, findet man schon im Blättermagen ein fast homogenes Gemisch feinster Teilchen, das makroskopisch nur schwer noch Besonderheiten unterscheiden läßt.

Im Magen unterliegen die Eiweißstoffe der Einwirkung des sauren Magensaftes. In ihm findet sich ein Ferment, Pepsin genannt, das Proteine in Peptone zerlegt. Das Pepsin wird von Zellen (Hauptzellen bestimmter Drüsen der Magenschleimhaut in Form einer unwirksamen Vorstufe, dem Pepsinzymogen, auch Propepsin genannt, abgesondert.[2]) Die Überführung in das aktive Ferment besorgt die Salzsäure. Sie ist der Aktivator des zymogenen Zustandes des Pepsins. Pepsin entfaltet nur in saurer Reaktion seine Wirkung. Alkalische Reaktion vernichtet sie. Die saure Reaktion braucht nicht durch Salzsäure bedingt zu sein, andere Säuren, wie Oxalsäure, Milchsäure, Äpfelsäure usw.[3]), können die Salzsäure vertreten. Trotz vielfacher Bemühungen ist es noch nicht geglückt, die Wirkung des Pepsins auf Eiweiß und vor allem die Bedeutung der Säure vollständig klarzulegen. Nach den einen Autoren wirkt das Pepsin nur dann, wenn freie Säure zugegen ist[4]), nach anderen

[1]) Vgl. hierzu vor allem die Arbeiten von *E. Schulze:* z. B. Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 507 (1906); Landwirtsch. Jahrb. **35**. 261 (1906).

[2]) *J. N. Langley:* Journ. of. Physiol. **3**. 269 (1881). — *J. N. Langley* und *Edkins:* Ebenda. **7**. 371 (1896). — Vgl. auch *Chapoteaut:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **94**. 1722 (1882). — *Pódwissotzki: Pflügers* Archiv. **39**. 62 (1882).

[3]) *Davidsohn* und *Dieterich:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 690 (1860).

[4]) *Huppert* und *Schütz: Pflügers* Archiv. **80**. 470 (1900). — *A. Müller:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **94**. 27 (1908). — *H. Davidson:* Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 420 (1911); **5**. 94 (1912). — *L. Tobler:* Ebenda. **5**. 85 (1912). — *B. Salge:* Ebenda. **5**. 111 (1912). — *G. Edwald:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **106**. 498 (1912). — Vgl. auch *Ed. Zunz: Hofmeisters* Beitr. **2**. 435 (1902).

genügt es, wenn soviel Salzsäure vorhanden ist, um das Eiweiß zu binden. Es bilden sich sogenannte Azidalbumine. Andere Forscher dagegen betonen, daß die Bedeutung der Säure darin liege, daß sie daß Eiweiß zum Quellen bringt und dadurch für die Wirkung des Pepsins vorbereitend wirkt.[1]) Es ist sehr leicht möglich, daß verschiedene Momente zusammenwirken.

Schon die ersten genaueren Beobachtungen über die Wirkung des Magensaftes auf Eiweiß ergaben, daß er imstande ist, koaguliertes Eiweiß zu verflüssigen bzw. in Produkte überzuführen, die in Wasser löslich sind. *Réaumur* hat wohl zuerst systematische Untersuchungen über die Bedeutung des Magensekretes angestellt. Er füllte Metallröhren mit Nahrung und ließ diese von einem zahmen Bussard verschlucken. Das eine Ende des Rohres war verschlossen, das andere mit Mull bedeckt. Der Bussard bricht unverdauliche Produkte, wie Federn, Haare, Knochen usw., nach einiger Zeit aus. Auch die Metallröhren wurden nach einigem Verweilen im Magen nach außen befördert. Es zeigte sich, daß ihr Inhalt je nach der Dauer des Verweilens im Magen mehr oder weniger verflüssigt war. An Stelle von Nahrung brachte *Réaumur* bei späteren Versuchen Schwamm in das Metallrohr. Dieser sollte die verdauende Flüssigkeit aufsaugen. *Réaumur*[2]) hoffte durch Auspressen des Schwammes eine Flüssigkeit gewinnen zu können, mit der sich im Reagenzglas die Magensaftwirkung nachahmen ließ. Die Versuche verliefen jedoch ergebnislos. *Stevens*[3]) der ähnliche Versuche wie *Réaumur* an einem Menschen anstellte, war erfolgreicher. Er konnte ferner Magensaft vom Hunde gewinnen und zeigen, daß dieser auch außerhalb des Organismus Fleisch auflöst. *Spallanzani*[4]) erweiterte diese Beobachtungen und bewies endgültig, daß es gelingt, den Verdauungsvorgang im Magen im Reagenzglas mittels des Sekretes der Magendrüsen nachzuahmen. Die Entdeckung des Pepsins verdanken wir *Schwann*[5]) und diejenige der freien Salzsäure im Magensaft *Bidder* und *Schmidt*[6]), nachdem schon vorher *Tiedemann* und *Gmelin*[7]) die Salzsäure als solche erkannt hatten.

Es stehen zum Studium der Einwirkung des Sekretes der Magendrüsen auf Eiweiß verschiedene Methoden zur Verfügung. Wir können einmal bestimmte Eiweißarten oder Gemische von solchen bestimmten Tieren verfüttern und feststellen, was aus ihnen geworden ist. Der Mageninhalt läßt sich entweder durch Aushebern gewinnen, oder es werden die Versuchstiere eine bestimmte Zeit nach erfolgter Fütterung getötet. Der Magen wird dann rasch abgebunden und sein Inhalt entleert.[8]) Endlich können wir Magenfisteln anlegen und aus der Fistelöffnung den Inhalt des Magens von Zeit zu Zeit ablassen.

---

[1]) Vgl. hierzu auch *Wo. Ostwald* und *A. Kuhn:* Kolloid. Zeitschr. 30. 234 (1922).

[2]) *Réaumur:* Mém. de l'Acad. des Sciences. 266, 461 (1752).

[3]) *Stevens:* De alimentorum concoctione. Edinburgh 1777.

[4]) *Spallanzani:* Expériences sur la digestion de l'homme et de différentes espèces d'animaux. Genève 1783; Versuche über das Verdauungsgeschäft. Deutsch von *Michaelis.* Leipzig 1785.

[5]) *Schwann: Müller*s Archiv. 90 (1836). — Vgl. auch *Eberle:* Physiologie der Verdauung auf natürlichem und künstlichem Wege. Würzburg 1834. — *W. Beaumont:* Neue Versuche und Beobachtungen über den Magensaft und die Physiologie der Verdauung. Deutsch von *B. Luden.* Leipzig 1834.

[6]) *Bidder* u. *Schmidt:* Die Verdauungssäfte u. der Stoffwechsel. Mitau u. Leipzig 1852.

[7]) *Tiedemann* und *Gmelin:* Verdauung nach Versuchen. Heidelberg 1826.

[8]) Vgl. hierzu u. A. *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. 17 (1905).

Die Untersuchung des Mageninhaltes ergab, daß die Proteine zunächst größere Mengen von Salzsäure binden. Sie quellen auf und zeigen bald ganz neue Eigenschaften. Sie werden in Wasser löslich. Es beruht diese Eigenschaft auf einer Spaltung der Proteine in einfachere Bruchstücke. Es bilden sich Peptone. Zunächst erscheinen viele Peptone, die sich aussalzen lassen, später nimmt die Menge jener Produkte zu, die beim Zufügen von Neutralsalzen in Lösung bleiben.[1]) Es hat sich ergeben, daß offenbar der Eiweißabbau durch Pepsin nicht bei allen Tieren gleichartig verläuft. Auch scheinen verschiedene Pepsinarten vorzukommen, doch sind unsere Kenntnisse über die Art des Eiweißabbaues durch Pepsin zurzeit noch so ungenügende, daß wir nicht in der Lage sind, anzugeben, worauf diese Unterschiede beruhen.

Die Zerlegung der Proteine durch Pepsin in dialysierbare, in Wasser lösliche Abbauprodukte ist frühzeitig erkannt worden. Fraglich blieb nur, wie weit der Abbau geht. Entstehen Aminosäuren? Diese Frage wurde zunächst verschieden beantwortet. Einige Forscher wiesen solche im Chymus des Magens nach, andere vermißten sie vollständig.[2]) Die verschiedenen Resultate erklären sich durch folgende Momente. Einmal muß bei der Frage nach der Entstehung von Aminosäuren unter der Einwirkung des Magensaftes entweder ausgeschlossen werden, daß die zugeführte Nahrung schon solche enthält oder, falls sich Aminosäuren finden, so müssen diese ihrer Menge nach bestimmt und von den dann im Magen aufgefundenen abgezogen werden. Ferner muß darauf geachtet werden, daß nicht Aminosäuren aus dem Duodenum in den Magen gelangen. Wir haben bereits bei der Besprechung der Verdauung der Fette festgestellt[3]), daß bei fettreicher Nahrung häufig der Fall eintritt, daß Inhalt des Duodenums in den Magen zurückfließt. In diesem Falle können natürlich auch in jenem Darmabschnitt gebildete Abbaustufen aus Eiweiß im Magerinhalt erscheinen. Außerdem können, wenn die Reaktion des Duodenalinhaltes nicht sogleich sauer wird, die proteolytischen Fermente des Darm- und Pankreassaftes im Magen weiter wirken und Eiweiß und Peptone spalten. Schließlich muß die zum Nachweis der Aminosäuren angewandte Methode so beschaffen sein, daß nicht solche sekundär aus Peptonen gebildet werden können.

Die unter Ausschluß dieser Fehlerquellen durchgeführten Versuche haben ergeben, daß bei der Verdauung im Magen keine Aminosäuren aus den Proteinen und Peptonen abgespalten werden. Die Zerlegung der Eiweißmoleküle führt zur Bildung einfacherer Bruchstücke, die immer noch mehrere Aminosäuren gebunden enthalten. Der

---

[1]) Vgl. hierzu die systematischen Untersuchungen von *Edgar Zunz:* z. B. Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique. 30. April 1910; 27. April 1912; Internat. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungsstörungen. 2. H. 3. u. 4 (1910). In diesen Arbeiten finden sich Literaturnachweise.

[2]) *E. Zunz: Hofmeisters* Beitr. **3**. 339 (1902). — *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 17. (1905). — Vgl. ferner *E. Zunz:* Annales de la Soc. royale des sciences méd. et naturelles de Bruxelles. **12**. Fasc. 3 (1903), **13**. Fasc. 3 (1904); Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique. **19**. Fasc. 3 (1906), 28. Juni (1913). — *Leo Langstein:* Jahrb. f. Kinderheilkunde. N. F. **54**. 139 (1906). — *Emil Abderhalden, L. Baumann, Karl Kautzsch, Kornel v. Köresy* und *E. S. London:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. 549 (1906); **51**. 384 (1907); **53**. 148 (1907).

[3]) Vgl. hierzu S. 258.

Abbau kann ohne Zweifel sehr weit gehen. Es lassen sich neben Peptonen, die die Biuretreaktion geben, auch solche abtrennen, die mit Lauge und Kupfersulfat die genannte Reaktion nicht zeigen. Man hat derartige Produkte auch abiuretc genannt. Auch sie enthalten mehrere Bausteine gebunden. Es scheint, daß am Aufbau derartiger Produkte hauptsächlich die Aminosäuren Glykokoll, Phenylalanin und Prolin teilnehmen.

Wir vermögen uns aus Mangel an Kenntnissen über die Konstitution des Eiweißmoleküls keine klare Vorstellung über die Art der Wirkung des Pepsins zu machen. Wir stellen uns vor, daß eine Spaltung unter Wasseraufnahme einsetzt. An welcher Stelle des Moleküls der Abbau beginnt, ist unbekannt. Jedenfalls greift das Pepsin an ganz anderer Stelle an, als das Trypsin, das proteolytische Ferment des Pankreassaftes. Nimmt man an, daß das Eiweiß aus einer langen Reihe von säureamidartig verknüpften Aminosäuren besteht, dann muß man sich vorstellen, daß in dieser Kette Stellen vorhanden sind, an denen das Pepsin eine Trennung vermitteln kann. Vielleicht spielt dabei die Art der einzelnen Aminosäuren eine Rolle, oder aber es wirkt das Pepsin auf Bindungen eigener Art. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß im Eiweißmolekül auch esterartige Verknüpfungen zwischen Oxysäuren und sonstigen Aminosäuren möglich sind.[1]) Es wäre denkbar, daß das Pepsin auf irgend eine besondere Bindungsart eingestellt ist. Man kann sich jedoch auch vorstellen, daß im Eiweißmolekül eine ganze Reihe von Polypeptidketten unter sich in besonderer Weise verankert sind, und das Pepsin an diesen Stellen mit seiner Wirkung einsetzt. Interessant ist die schon früher erwähnte Beobachtung, daß keines der bis jetzt dargestellten Polypeptide von Pepsin abgebaut wird.

Das Studium der Magensaftwirkung läßt sich noch auf einem anderen Wege erfolgreich durchführen. Es läßt sich nämlich der Magensaft in ganz reinem Zustande, d. h. ohne Beimengungen erhalten. Die gewöhnliche Magenfistel ist zur Gewinnung von reinem Magensaft nicht geeignet, weil beständig Speichel in den Magen fließt und sich mit dem Sekret der Drüsen der Magenwand vermischt. Reinen Magensaft erhält man nach den Methoden von *Heidenhain*[2]) und von *Pawlow*.[3]) Entweder kombiniert man eine einfache Magenfistel mit der Durchtrennung der Speiseröhre. Diese wird am Halse vollständig durchschnitten. Dann wird sowohl das mit der Mundhöhle zusammenhängende Ende als das in den Magen führende in die Hautwunde eingenäht. Frist das Tier, dann fällt die Speise aus der proximal gelegenen Öffnung der Speiseröhre heraus. Es kann nichts davon in den Magen gelangen. Man nennt eine solche Fütterung Scheinfütterung.

Eine weitere Methode ist die folgende. Es wird vom Magen ein Teil durch Anlegung einer Naht abgetrennt. Den entstandenen Blindsack setzt man durch eine Öffnung mit einer solchen in den Bauchdecken in Verbindung und setzt eine Kanüle ein. Der Rest des Magens bleibt mit dem Ösophagus und dem Duodenum im Zusammenhang. Das Tier besitzt dann

[1]) Vgl. S. 378.

[2]) *Heidenhain:* Physiologie der Absonderungsvorgänge. 4. Abschnitt. Handb. d. Physiol. (herausgegeben von *Hermann*). 3. 179 (1881).

[3]) *J. P. Pawlow:* Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Übersetzt von *A. Walther*. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1898. — Vgl. auch die Zusammenstellung bei *W. N. Boldyreff:* Zeitschr. f. d. Ausbau d. Entwicklungslehre. 1. 129 (1907). — *E. S. London:* Fortschritte der Naturwissensch. 4. 1 (1912).

einen kleinen, für sich abgeschlossenen, mit einer Fistel nach außen mündenden Magenteil und einen größeren Magenteil, der seine Funktionen ganz normal erfüllen kann, denn er steht mit dem Zuleitungsrohr für die Nahrung — dem Ösophagus — und dem Abflußrohr — dem Duodenum — in direkter Verbindung. Der kleine Magen sezerniert gleichzeitig mit dem großen.

Fügt man reinen Magensaft zu koaguliertem Eiweiß, z. B. zu einem hart gekochten Ei, dann beobachtet man, wenn das Gemisch bei 37° aufbewahrt wird, daß bald Teile des festen Eiweißes verschwinden. Wählt man ein Stück Eiweiß mit scharfen Kanten, dann kann man genau verfolgen, wie diese abgerundet werden. Schließlich geht das ganze Eiweiß in Lösung. Versucht man nunmehr Eiweiß durch Koagulation abzuscheiden, so gelingt dies nicht. Dialysiert man ein solches Verdauungsgemisch im Pergamentschlauch gegen destilliertes Wasser, dann erhält man beim Beginn des Versuches in der Außenflüssigkeit keine die Biuretreaktion gebenden Verbindungen. Bald tauchen jedoch solche auf. Es ist dies das Zeichen dafür, daß aus dem kolloiden Eiweiß Produkte abgespalten worden sind, die die Dialysiermembran zu durchdringen vermögen. Es sind dies die Peptone.

Derartige Versuche haben noch das folgende interessante Resultat ergeben. Wird in Magensaft eine Fibrinflocke eingetaucht, dann nimmt sie Pepsin in sich auf.[1]) Es tritt eine Adsorption und damit vielleicht auch eine chemische Bindung des Fermentes ein. Besonders schön läßt sich das Eindringen von Pepsin in Eiweiß mittelst Elastins nachweisen.[2]) Wird ein Stückchen davon in Magensaft oder eine sonstige Pepsin enthaltende Flüssigkeit gebracht, dann erweist sich sein Inneres bald mit aktivem Pepsin beladen. Wird nämlich das Elastin aus der fermenthaltigen Flüssigkeit entfernt und dann, um das außen anhaftende Pepsin und die Salzsäure zu entfernen, gründlich abgebürstet und abgewaschen, so geht im Innern des festen Proteins die Verdauung weiter. Man kann dies dadurch beweisen, daß man gleichzeitig mehrere Stücke von Elastin in Magensaft versenkt und dann nach einiger Zeit daraus entfernt. Den einen Teil davon kocht man sofort gründlich aus und stellt mit dem Kochwasser die Biuretreaktion an. Den Rest läßt man nach erfolgter Reinigung verschieden lange Zeiten liegen und entzieht dem Innern dann durch Auskochen das gebildete Pepton. Dieses weist man mittelst der Biuretreaktion nach. Es läßt sich auf diese Weise leicht feststellen, daß je länger ein mit Pepsin „aufgeladenes" Elastinstückchen aufbewahrt wird, um so mehr Pepton entsteht. Selbst dann, wenn man derartiges, mit Pepsin „geladenes" Elastin unter Bedingungen hält, die jede Pepsinwirkung sofort vernichten würden, wirkt das aufgenommene, im Innern des Elastins geschützte Ferment weiter. Pepsin ist z. B. gegen Alkali sehr empfindlich. Geringe Spuren davon verhindern seine Wirkung. Mit Pepsin geladenes Elastin zeigt auch in alkalischer Lösung so lange Abbau und Peptonbildung, als das Alkali das Eiweiß nicht ganz durchtränkt hat.

[1]) *P. r. Grützner:* Deutsche med. Wochenschr. 1 (1891).

[2]) *Emil Abderhalden* und *Eugen Steinbeck, Fr. W. Strauch, Franz Wachsmuth, Otto Meyer, Karl Kiesewetter* und *Fr. Friedel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 293 (1910); **71**. 315, 449 (1911); **74**. 67. 411 (1911).

Diese Beobachtungen ermöglichen es, Pepsin nachzuweisen. So ist es auf diesem Wege z. B. geglückt, im Darminhalt aktives Pepsin in freiem Zustande aufzufinden.[1]) Ferner wird sicher Pepsin in aktiver Form in schwer hydrolysierbaren Proteinen, wie in elastischen Fasern, in Bindegewebe usw. in den Darm übergeführt. Es kann dann dort von innen heraus die betreffenden Eiweißstoffe noch lösen, nachdem das Medium, in dem sie sich befinden, schon längst Bedingungen aufweist, die dem nicht durch die Eiweißhülle geschützten Pepsin die Wirkung nehmen würden. Erst dann, wenn der alkalisch reagierende Darm- und Pankreassaft bis in das Innere der erwähnten Proteine eingedrungen ist, hört die Pepsinwirkung auf. Es sei gleich hier erwähnt, daß das Pepsin manche Proteine rascher und leichter zerlegt, als das Trypsin. Zu diesen Proteinen gehören vor allem das Elastin, das Bindegewebe und ferner manche genuine Proteine, wie z. B. die Plasma- bzw. Serumeiweißkörper.[2]) Der bedeutsame Einfluß des Quellens der Eiweißstoffe auf die Wirksamkeit des Pepsins beruht ohne Zweifel zum großen Teil darauf, daß dieses rascher in die gequollenen und dadurch auch gelockerten Proteingemische eindringen kann. Es werden durch die Quellung Bedingungen geschaffen, die der Aufnahme des Pepsins günstig sind. Erwähnt sei noch, daß auch das Zymogen des Pepsins sich von Elastin aufnehmen und dann in diesem sich aktivieren läßt.

Durch Verwendung von reinem Magensaft läßt sich auch die Frage nach der Abspaltung von Aminosäuren aus Eiweiß in Angriff nehmen. Eine Fehlerquelle, die beim Tierversuch vorhanden ist, nämlich der nachträgliche Zufluß von Darminhalt, fällt weg. Selbstverständlich muß jedoch auch hier der Gehalt des Ausgangsmateriales an freien Aminosäuren in Betracht gezogen werden. Exakt durchgeführte Versuche haben ergeben, daß keine Aminosäuren auftreten, wenn man Eiweiß der Verdauung durch reinen Hundemagensaft unterwirft.[3]) Es fragt sich, ob das erhaltene Resultat den Schluß zuläßt, daß Magensaft überhaupt keine Aminosäuren aus Eiweiß abspaltet. Man kann gegen die Versuche im Reagenzglas einen wohlbegründeten Einwand erheben. Sie unterscheiden sich in manchen Punkten von den natürlichen Verhältnissen. Einmal fügen wir zu einer bestimmten Menge Eiweiß eine bestimmte Menge Magensaft hinzu und verfolgen dann die Spaltung bei 37°. Wir wissen nicht, in welchem Verhältnis im Magen Eiweiß, Pepsin und Salzsäure zusammenwirken. Bei der Spaltung treten neue Aminogruppen auf, die Salzsäure binden können. Im Magen dürfte ein so entstehender Mangel an freier Salzsäure rasch durch Sekretion neuer Säure gedeckt werden. Es kann auch von neuem Pepsin sezerniert werden. Kurz, das Gleichgewicht zwischen Substrat und Ferment kann von Augenblick zu Augenblick in dieser oder jener Richtung verschoben werden. Beim Reagenzglasversuch bestimmen wir willkürlich die Bedingungen. Wir vermögen nicht, sie einzustellen, weil uns noch die Kenntnisse über die feineren Vorgänge bei der Magenverdauung vollständig fehlen. Geben wir nachträglich noch einmal Salzsäure oder Pepsin oder

[1]) *Emil Abderhalden* und Mitarbeiter: l. c. S. 469. Zitat[2]).

[2]) Vgl. hierzu *Carl Oppenheimer* und *H. Aron: Hofmeisters* Beitr. **4**. 279 (1903).

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden, E. S. London* und Mitarbeiter: l. c. S. 467. Zitat[3]).

beides zu, dann schaffen wir wieder ganz neue Verhältnisse, die die Spaltung beschleunigen, aber auch verlangsamen bis aufheben können.

Dazu kommt ein zweiter sehr wichtiger Punkt. Bei der Verdauung im Magen werden die gebildeten Peptone entfernt. Sie verlassen den Magen durch den Pylorus und gelangen in das Duodenum. Manche Forscher[1]) sind auch der Ansicht, daß die Magenschleimhaut Peptone aufnehmen kann. Andere Beobachter bestreiten jede Resorption von Eiweißabbauprodukten im Magen.[2]) Es war bis jetzt unmöglich, eine klare Entscheidung dieser Frage herbeizuführen. Jedenfalls werden in den Magen eingeführte Aminosäuren und Polypeptide unter normalen Verhältnissen kaum von der Magenschleimhaut aufgenommen.[3]) Es spricht alles dafür, daß im Magen eine Resorption von Peptonen keine Rolle spielt. Fällt somit diese Art der Entfernung von Eiweißabbaustufen wahrscheinlich ganz außer Betracht, so ist die andere, die Abgabe an das Duodenum, um so wirksamer, weil sie eine dauernde ist. Sie wird nur durch die Perioden des Verschlusses des Pylorus unterbrochen. Im Reagenzglasversuch bleiben die Abbauprodukte liegen. Sie beeinflussen die Reaktion des Mediums, in dem die Pepsinwirkung sich vollziehen soll. Nun wissen wir aus Erfahrung, daß die Abbauprodukte den Ablauf der Fermentwirkung stark beeinflussen können. Einmal muß es im Reagenzglas schließlich zu einem Gleichgewicht zwischen Substrat, Abbaustufen und Ferment kommen. Im Magen ist ein derartiger Zustand nicht oder nur ganz vorübergehend möglich, weil beständig ein Abfluß der Abbaustufen und ferner ein Zufluß von Ferment durch Sekretion stattfindet.

Aus den erwähnten Gründen können wir den Versuch im Reagenzglas nicht als vollwertig anerkennen. Er hat nur einen vollen Wert in Verbindung mit Versuchen am Organismus selbst. Die Erfahrungen beider Versuche müssen sich decken, oder es muß sich bei Unterschieden ihre Ursache klar ergeben. Es wäre ganz gut denkbar, daß der Reagenzglasversuch deshalb nicht zu Aminosäuren führt, weil der Abbau aus den erwähnten Gründen zu früh zum Stillstand kommt. Da jedoch die direkte Untersuchung des Mageninhaltes und die Resultate der Reagenzglasversuche zu den gleichen Resultaten geführt haben, ist der Schluß berechtigt, daß das Pepsin die Proteine zwar zerlegt, jedoch den Abbau nicht bis zu Aminosäuren durchführt.

Beim Zusatz von Auszügen aus der Magenschleimhaut, von Magensaft und auch von Organauszügen zu einer konzentrierten Peptonlösung beobachtet man unter geeigneten Bedingungen das Auftreten einer Fällung. Seit *Danilewsky*[4]) diese Erscheinung zum ersten Male beobachtet hat, sind

---

[1]) Vgl. hierzu: *Ludwig Tobler:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 185 (1905). — *G. Lang:* Biochem. Zeitschr. **2**. 225 (1906). — *Arthur Schennert* und *Walther Grimmer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 88 (1906). — *W. Grimmer:* Biochem. Zeitschr. **3**. 389 (1907). — *Edgard Zunz:* Contribution à l'étude de la digestion et de la résorption des proteines dans l'estomac. Ann. de la Soc. royale des sciences méd. et natur. de Bruxelles 1908. — *O. Folin* und *Henry Lyman:* The Journ. of biol. Chem. **12**. 259 (1912).

[2]) Vgl. hierzu *E. S. London* und *W. W. Polowzowa:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **49**. 328 (1906). — *E. S. London* und *J. S. Tschekunów:* Ebenda. **87**. 314 (1913).

[3]) *Emil Abderhalden, E. S. London, O. Prym, Carl Vögtlin* und *Kornel v. Körösy:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **53**. 148, 326, 334 (1907).

[4]) (*Danilewsky* und) *Okunew:* Iu.-Diss. St. Petersburg 1895.

bis heute zahlreiche Untersuchungen unternommen worden, um diese eigenartige Reaktion aufzuklären.[1]) Es ist jedoch nicht geglückt, für irgend eine der aufgestellten Hypothesen einen eindeutigen Beweis zu erbringen. Der ganze Vorgang wird vielfach für eine Synthese gehalten. Es sollen einfachere Peptone zu höher molekularen zusammentreten, ja nach manchen Autoren soll direkt Eiweiß entstehen. Die sich bildenden Produkte sind Plasteine oder Koagulosen genannt worden. Es ist versucht worden, die Frage nach der Natur der Plasteine durch Bestimmung der freien Aminogruppen im Ausgangsmateriale und in den durch Fermente gebildeten Produkten zu entscheiden.[2]) Eine Abnahme der freien Aminogruppen bei der Plasteinbildung könnte im Sinne einer Synthese gedeutet werden, doch bleibt die Möglichkeit offen, daß anhydridartige Bindungen in einzelnen Peptonen entstehen. Auch hierbei würde die Zahl der freien NH_2-Gruppen geringer werden. Man wird vor allen Dingen die Frage entscheiden müssen, ob ein wirklicher Fermentvorgang vorliegt, und nicht etwa durch den Zusatz der Auszüge und Fermentlösungen Bedingungen geschaffen werden, die zur Fällung nunmehr unlöslicher Produkte führen. Ferner wird man genau feststellen müssen, ob es sich nicht bei der Bildung der Plasteine um rein physikalische Vorgänge handelt und z. B. die Größe der in Lösung vorhandenen Teilchen verändert wird und dadurch eine Art von Ausflockung oder Zusammenballung sich herausbildet. Alle diese Fragen sind deshalb so schwer zu beantworten, weil ausschließlich mit unbekannten Größen gearbeitet wird. Man läßt auf ein ganz unbekanntes Gemisch von Abbaustufen aus Eiweiß eine Fermentlösung unbekannter Zusammensetzung einwirken und erhält eine chemisch nicht genauer definierbare Substanz.

Sehr lange bekannt ist eine weitere Wirkung des Magensaftes, nämlich seine Fähigkeit, Milch zur Gerinnung zu bringen. Schon im Altertum machte man von dieser Wirkung bei der Käsebereitung Gebrauch. Man verwandte allerdings nicht Magensaft, sondern die Schleimhaut des eigentlichen Magens des Kalbes. Zunächst glaubte man die Milchgerinnung auf Säurewirkung zurückführen zu können. Es ist das große Verdienst von *Hammarsten*[3]) und *Alex. Schmidt*[4]), gezeigt zu haben, daß eine Fermentwirkung vorliegt. Das wirksame Prinzip ist Labferment oder Chymosin genannt worden. Es wird von den Drüsen der Magenschleimhaut in einer Vorstufe abgegeben. Die Überführung in den aktiven Zustand erfolgt durch Salzsäure.

---

[1]) *M. Lawrow:* In.-Diss. St. Petersburg 1897. — *Sawjalow: Pflügers* Archiv. **85**. 171 (1901). — *Kurajeff, Hofmeisters* Beiträge. **1**. 121 (1901); **2**. 411 (1902). — *Maria Lawrow* und *S. Salaskin:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 277 (1902). — *R. O. Herzog:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 305 (1903). — *A. Bayer: Hofmeisters* Beiträge. **4**. 554 (1903). — *J. Lukomnik:* Ebenda. **9**. 205 (1907). — *D. Lawrow:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **56**. 343 (1908). — *P. A. Levene* und *D. D. van Slyke:* Biochem. Zeitschr. **13**. 458 (1908); **16**. 203 (1909). — *P. Glagolew:* Biochem. Zeitschr. **50**. 162 (1913).

[2]) *V. Henriques* und *J. K. Gjaldbäk:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **71**. 485 (1911); **81**. 439 (1912).

[3]) Vgl. *O. Hammarsten:* Sitzungsber. der Königl. Gesellsch. d. Wissenschaften zu Upsala. 1877. — Vgl. die früheren Arbeiten in *Malys* Jahresbericht. 118 (1872); 135 (1874); 158 (1877). — Vgl. ferner die Literatur über die Geschichte des Labfermentes bei *Peters:* In.-Diss. Dorpat 1894.

[4]) *A. Schmidt:* Beiträge zur Milchgerinnung. Dorpat 1871.

Die Milchgerinnung beruht auf einer Umwandlung des in der Milch vorhandenen Eiweißkörpers Kaseinogen.[1]) Es bildet sich Kasein, das als Kalksalz ausfällt. Die Wirkung des Labfermentes ist wahrscheinlich die folgende. Es verändert das in der Milch vorhandene Kaseinogen primär und führt es in ein Produkt mit neuen Eigenschaften, Kascin genannt, über. Dieses verbindet sich mit vorhandenen löslichen Kalksalzen und fällt aus. Diese Phasen in der Umwandlung des Kaseinogens lassen sich durch den folgenden Versuch verfolgen. Entfernt man aus der Milch die löslichen Kalksalze, z. B. mit Oxalsäure, so erhält man beim Zusatz von Labfermentlösung keine Fällung. Daß jedoch eine Umwandlung des genuinen Kaseinogens eingetreten ist, beweist der Umstand, daß sofort eine Fällung eintritt, sobald man dem Gemisch z. B. Kalziumchlorid zusetzt. Kaseinogen selbst gibt mit löslichen Kalksalzen keine Ausflockung.[2])

Es ist trotz aller Bemühungen nicht geglückt, den Vorgang der sogenannten Labgerinnung — besser spricht man von einer Fällung oder Ausflockung als von Gerinnung — aufzuklären. Welche Veränderung erleidet das Kaseinogen? Nach der einen Auffassung handelt es sich um eine Synthese. Es sollen mehrere Kaseinogenmoleküle zu einem noch komplizierter gebauten Produkte zusammentreten. Nach der Ansicht anderer Forscher liegt ein Abbau vor. Endlich besteht die Möglichkeit, daß das Kaseinogen im Molekül selbst eine Veränderung erleidet und sich dadurch seine Eigenschaften ändern. Wohl die meisten Forscher stehen auf dem Standpunkte, daß das Labferment das Kaseinogen spaltet.[3]) Die entstehenden Abbaustufen sind durch ihre Fällbarkeit durch Kalksalze ausgezeichnet. Es lassen sich über die Art der Spaltung — wahrscheinlich eine Hydrolyse — und die entstehenden Spaltprodukte keine genaueren Angaben machen. Die Zahl der Möglichkeiten ist unübersehbar. Es ist denkbar, daß das Kaseinogenmolekül — falls dieses überhaupt einheitlich ist! — in gleichartige Bruchstücke zerfällt, die das Kasein darstellen. Es ist jedoch auch möglich, daß aus dem Kaseinogen ein Produkt abgespalten wird, das keinen Anteil an der Kaseinbildung nimmt, während der verbleibende Rest das Kasein liefert.[4]) Da wir nicht wissen, ob das Kaseinogen einheitlich ist, ist eine Entscheidung der vorliegenden Fragen zurzeit unmöglich.[5])

Was geschieht mit dem Kalksalz des Kaseins? Setzen wir zu Milch Magensaft, dann erhalten wir nach kurzer Zeit die erwähnte Fällung. Halten wir das Gemisch bei 37°, so beobachten wir, daß die ausgefallene Masse allmählich wieder in Lösung geht. Die genauere Analyse des Vorganges zeigt, daß das Kasein durch das Pepsin in Peptone ge-

[1]) Die Bezeichnung Kaseinogen wird nach dem Vorschlag verschiedener Forscher an Stelle von Kasein verwendet. Der Name Kasein tritt an die Stelle von Parakasein.

[2]) Nach *Samuel Barnett Schryver* [Biochem. Journ. 8. 152 (1914)] ist Kasein nicht ein Kalksalz, sondern eine Verbindung von Kaseinogen mit einem Ferment.

[3]) *D. D. van Slyke* und *A. W. Bosworth* sind der Ansicht, daß ein Kaseinogenmolekül zwei Moleküle Kasein liefert. The Journ. of Biol. Chem. **14**. 203 (1913).

[4]) *Sigval Schmidt-Nielsen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 92 (1906); *Hofmeisters* Beiträge. **9**. 322 (1907). — *Martin Jacoby:* Biochem. Zeitschr. **1**. 53 (1906).

[5]) *A. Kreidl* und *A. Neumann:* [Zentralbl. f. Physiol. **22**. 133 (1908); *Pflügers* Archiv. **23**. 523 (1908)] sind der Ansicht, daß hauptsächlich physikalische Momente beim Ausfallen des Kaseins eine Rolle spielen. — Vgl. die gegenteilige Ansicht bei *D. D. van Slyke* und *A. W. Bosworth:* The Journ. of Biol. Chem. **14**. 203 (1913).

spalten wird. Gleichzeitig wird Phosphorsäure frei[1]) — Kaseinogen und Kasein gehören zu den Phosphorproteiden. Es wird somit das Kasein ebenso von Pepsin weiter zerlegt, wie die übrigen Proteine.

Es fehlt nicht an Forschern, die das Vorkommen eines Labfermentes bezweifeln. Es soll die Ausfällung des Kaseins als Kalksalz nur darauf beruhen, daß Pepsin aus dem Kaseinogen Produkte bildet, die mit löslichen Kalksalzen schwer lösliche Komplexe und vielleicht chemische Verbindungen bilden. Zunächst wurde die Ansicht vertreten, daß die Pepsin- und die Labwirkung verschiedenen Gruppen ein und desselben Fermentes zukämen.[2]) Selbstverständlich vermag eine solche, in absehbarer Zeit nicht beweisbare und auch nicht gut widerlegbare Ansicht den Kern der Frage nach dem Wesen der Labwirkung nicht zu treffen. Die Annahme, daß das Labferment mit Pepsin vollständig identisch sei[3]), bedeutet hingegen eine Arbeitshypothese. Man wird genau abmessen müssen, welche Momente für eine Identität sprechen, und welche die Annahme stützen, daß man zwei verschiedene Fermentarten anzunehmen hat. Zugunsten einer Identität beider Fermente wird angeführt, daß beide den gleichen Aktivator, nämlich Salzsäure, bzw. H-Ionen haben, ferner werden die Wirkungen beider Fermente durch manche Einflüsse in gleicher Art gefördert bzw. gehemmt. Dazu kommen noch folgende Beobachtungen. Auch der Pankreassaft zeigt Labwirkung. Ferner finden wir im Pflanzenreich Fermente, die ganz entsprechende Wirkungen entfalten. Diese Beobachtungen lassen es begreiflich erscheinen, daß daran gedacht worden ist, die Wirkung jedes proteolytischen Fermentes führe bei der Zerlegung von Kaseinogen zu Abbaustufen, die mit Kalksalzen unlösliche Produkte ergeben.

Auf der anderen Seite hat vor allem *Hammarsten*[4]) zahlreiche Beobachtungen bekanntgegeben, aus denen hervorgeht, daß man die Pepsinwirkung eines wirksamen Auszuges vernichten und die Labwirkung allein erhalten kann. Auch der umgekehrte Versuch gelingt. Wichtig ist vor allem die Beobachtung, daß Pepsin nur bei Anwesenheit von H-Ionen wirksam ist und seine Wirkung einbüßt, wenn OH-Ionen zugegen sind. Die Labwirkung ist dagegen auch im letzteren Falle nachweisbar.

In ein ganz neues Licht rückt das Problem des Vorkommens oder Nichtvorkommens eines besonderen Labfermentes durch die wichtige Beobachtung, daß es außer auf Kaseinogen auch noch auf andere Proteine wirkt.[5]) So baut es Legumin, Muskelsyntonin und wahrscheinlich noch andere Eiweißarten ab. Nimmt man zu dieser Beobachtung noch

[1]) *R. H. Aders Plimmer* und *W. M. Bayliss:* Journ. of Physiol. **33**. 439 (1906).

[2]) *J. P. Pawlow* und *S. W. Parastschuk:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 415 (1904).

[3]) *W. Sawjalow:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 307 (1905). — *J. W. Gewin:* Ebenda. **54**. 32 (1907/08). — Vgl. auch *C. A. Pekelharing: Pflügers* Archiv. **167**. 254 (1917).

[4]) *Olaf Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **56**. 18 (1908); **68**. 119 (1910); **74**. 142 (1911); **94**. 104, 291 (1915); **102**. 33 (1918); **121**. 240, 261 (1922). — Vgl. auch *Ivar Bang:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 358 (1904). — *Sigval Schmidt-Nielsen:* Festschrift für *Olaf Hammarsten*. Upsala 1906. — *Emil Abderhalden* und *F. W. Strauch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **71**. 315 (1911). — *A. Rakoczy:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **68**. 421 (1910); **84**. 329 (1913). — Vgl. auch *V. Duceschi:* Archiv. di Fisiol. **5**. 413 (1908). Dieser Autor berichtet, daß im Magen des Beuteltieres kein Lab, wohl aber Pepsin sich findet. — *Agnes Ellen Porter:* Journ. of Physiol. **42**. 389 (1911). — *W. van Dam:* Zeitschr. f physiol. Chemie. **86**. 77 (1913).

[5]) *O. Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **102**. 33, 115 (1918).

hinzu, daß das Labferment bei einem H-Ionen-Gehalt wirkt, bei dem das Pepsin unwirksam ist, dann erkennt man seine hohe Bedeutung beim Eiweißabbau ohne weiteres. Wir haben es ohne Zweifel mit vier Gruppen von proteolytischen Fermenten zu tun. Im Magen setzt zunächst bei schwach saurer Reaktion die Wirkung des Labfermentes ein. Allerdings scheint ihm keine allgemeine Eiweiß abbauende Wirkung zuzukommen. Vielmehr liegt eine spezifische Einstellung auf bestimmte Proteine vor. Darunter befindet sich auch das Kaseinogen. Aus ihm entstehen Abbaustufen, die unlösliche Kalksalze bilden. Diese werden weiter verdaut und in lösliche Peptone übergeführt. Sobald die Reaktion des Chymus im Magen stärker sauer wird, setzt die Wirkung des Pepsins ein. Nach der Überführung des Speisebreis aus dem Magen in den Darm fließen ihm alkalisch reagierende Sekrete zu. Die saure Reaktion wird abgeschwächt. Bald ist jener Grad an H-Ionen erreicht, bei dem das Pepsin unwirksam wird. Das Labferment hingegen kann noch weiter Eiweiß und Peptone spalten. Schließlich werden auch ihm die Bedingungen zur Wirkung entzogen. Es setzt nun das Trypsin, ein Ferment des Pankreassaftes, ein und hierauf das Erepsin des Darmsaftes. Auf beide Fermentarten kommen wir gleich noch zurück. Das letztere ist kein ganz allgemein auf Proteine eingestelltes Ferment. Es baut in der Hauptsache Peptone und Polypeptide ab. Wir erkennen an dieser Darstellung, daß dem Labferment bei der Eiweißverdauung eine Bedeutung zukommt, die weit über das hinaus geht, was bisher von seiner Wirkung bekannt war. Es ist mit dieser Feststellung zugleich eindeutig entschieden, daß es eine besondere Fermentgruppe Labferment = Chymosin gibt.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß *Ivar Bang*[1]) beim Menschen und beim Schwein ein Labferment gewonnen hat, das sich in seiner Wirkung wesentlich von dem aus Kälbermagen dargestellten unterscheidet. Er nannte es Parachymosin. Es ist empfindlicher gegen Alkalien als das Chymosin, dagegen beständiger gegen Hitze als das letztere.

Die biologische Bedeutung der Fällung der Milch im Magen ist ohne Zweifel die folgende. Milch ist die einzige Nahrung des Säuglings. Sie kommt als Flüssigkeit in den Magen. Die Beobachtung des Verhaltens von Wasser und von anderen Flüssigkeiten in diesem hat ergeben, daß solche auffallend rasch an das Duodenum abgegeben werden. Würde die Milch flüssig bleiben, dann würde sie ohne Zweifel den Magen ebenfalls rasch verlassen. Dadurch, daß das Kaseinogen in den festen Zustand übergeführt wird, ist eine umfassendere Verdauung durch das Pepsin möglich. Dazu kommt noch, daß die Kaseinflocken die geeignete Beschaffenheit haben, um sich mit Pepsin zu beladen.[2]) Ferner reißen sie andere Milchbestandteile, wie Fett, mit.

Zu erwähnen ist noch, daß im Magen Proteide in ihre Komponenten zerlegt werden. Aus den Nukleoproteiden gehen Nukleine[3]) hervor.

---

[1]) *Ivar Bang: Pflügers* Archiv. **79**. 425 (1900).

[2]) *Emil Abderhalden* und *F. Friedl:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **71**. 449 (1911). — *Emil Abderhalden* und *Friedrich Kramm:* Ebenda. **77**. 462 (1912).

[3]) Die Kerne selbst werden nach *Adolf Schmidt* (vgl. *Ad. Schmidt* und *J. Strasburger:* Die Fäzes des Menschen im normalen und kranken Zustande. 5. Aufl. 1910) vom Magensaft nicht angegriffen. Erst der Pankreassaft löst sie auf. Vgl. auch *F. W. Strauch:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **101**. 128 (1910). — *T. Kashiwado:* Ebenda. **104**. 584 (1911).

Gleichzeitig beobachtet man, daß in der Verdauungsflüssigkeit Peptone auftreten. Es ist dies so gedeutet worden, daß die Nukleoproteide zunächst in Eiweiß und Nuklein zerfallen. Das letztere wird nicht weiter umgewandelt, während das Eiweiß in Peptone übergeführt wird. Bei manchen Kernsubstanzen läßt sich gleichzeitig Abspaltung von Phosphorsäure nachweisen.[1]) Auch das Hämoglobin wird angegriffen. Das Hämatin wird frei und zum Teil verändert, und das Globin in Peptone zerlegt.

Schließlich wollen wir uns noch der Frage zuwenden, ob die Magenverdauung für die Verwertung der Proteine im tierischen Organismus unentbehrlich ist. Die direkten Beobachtungen zeigen, daß das nicht der Fall ist. Tiere und Menschen können ohne Magen auskommen.[2]) Die Ausnützung der Proteine ist eine gute. Auch der Reagenzglasversuch zeigt, daß die Proteine von den in den Darmkanal sich ergießenden Sekreten leicht zerlegt werden. Nur Vertreter der Proteinoide = Glyzinamine, wie Elastin, Bindegewebsproteine usw., werden entschieden vom Magensaft leichter angegriffen als vom Pankreas- und Darmsaft.

Die Bedeutung des Pepsins für die Verdauung der Proteine liegt nach allen Beobachtungen darin, daß aus großen Molekülen durch Abbau ungezählte kleinere entstehen. Es wird dadurch der Verdauung im Darmkanal wesentlich vorgearbeitet. Die ganze Angriffsfläche ist für die proteolytischen Fermente der Sekrete der Darmdrüsen außerordentlich stark vergrößert. Daß diese Anschauung richtig ist, beweist der Versuch im Reagenzglas. Läßt man auf Eiweiß direkt Pankreassaft einwirken, dann vollzieht sich der Abbau langsamer, als wenn man den gleichen Eiweißkörper zuerst der Wirkung von Pepsin ausgesetzt hat.[3]) Der Unterschied in der Geschwindigkeit des Abbaus ist ohne Zweifel in Wirklichkeit viel größer, als der Reagenzglasversuch anzeigt. Der Abbau vollzieht sich im Darmkanal in viel kürzerer Zeit, weil die entstehenden Abbaustufen stets sofort durch Resorption entfernt werden. Beim Reagenzglasversuch bleibt das ganze Gemisch der Abbaustufen liegen Bald zeigt sich ihre hemmende Wirkung, und so kann ein vielleicht großer Vorsprung beim Abbau des mit Pepsin vorverdauten Eiweißes im Parallelversuch — direkte Verdauung des gleichen Eiweißes mit Pankreassaft — eingeholt werden. Kurzfristige Versuche, die diese Frage klar entscheiden könnten, sind schwer durchzuführen, weil dann die Abbauprodukte noch nicht quantitativ bestimmbar sind. Die Verfolgung der Zunahme der freien Aminogruppen, die uns ganz gut über den Ablauf der Spaltung unterrichtet, ist hier nicht ohne weiteres anwendbar, weil natürlich das mit Pepsin hydro-

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *T. S. Kashiwado:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 285 (1912).

[2]) *Czerny:* Beiträge zur operativen Chirurgie. Stuttgart. 141 (1878). — *M. Ogata:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 89 (1883). — *G. Carvallo* und *V. Pachon:* Arch. de Physiol. 5e série. **6**. 106 (1894). — *Langenbuch:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 52 (1894). — *C. Schlatter:* Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. **27**. 705 (1897). — *A. Carrel, G. M. Meyer* und *P. A. Levene:* Journ. of. Physiol. **26**. 369 (1910). — *E. S. London* und *W. F. Dagaew:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **74**. 330 (1911).

[3]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 215 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Alfred Gigon:* Ebenda. **53**. 119 (1907). — *Emil Abderhalden* und *Ch. J. Valette Pettibone:* Ebenda. **81**. 458 (1912). — Vgl. auch *Carl Oppenheimer* und *H. Aron: Hofmeisters* Beitr. **4**. 279 (1903).

lysierte Produkt viel mehr NH_2-Gruppen aufweist als das Eiweiß, von dem wir beim direkten Trypsinversuch ausgehen.

Wir haben bereits festgestellt, daß der Magen immer von Zeit zu Zeit geringe Mengen von Chymus entläßt. Dieser enthält neben den Bestandteilen des Magensaftes und solchen, die noch vom Speichel herstammen, die mehr oder weniger veränderten Nahrungsstoffe. Die Eiweißkörper sind mit wenig Ausnahmen in Peptone übergeführt und die Fette und Polysaccharide auch zum Teil gespalten. Im Duodenum setzt nun die Wirkung des Sekretes der zahlreichen Drüschen seiner Schleimhaut und vor allem desjenigen der Pankreasdrüse ein. Der Pankreassaft enthält ein Fermentgemisch, das auf Eiweiß und seine Abbaustufen eingestellt ist. Es hat den Namen Trypsin erhalten. Es ist sicher nicht einheitlich[1]), doch ist es zurzeit nicht möglich, eine genaue Abgrenzung der Wirkungen des Pankreassaftes auf die einzelnen Proteine und ihre Abbaustufen zu geben. Das Trypsin wird von der Pankreasdrüse in inaktivem Zustande abgegeben. Die Überführung in die wirksame Form erfolgt durch einen im Darmsaft enthaltenen Stoff, Enterokinase genannt. Die Natur dieser Kinase ist noch nicht aufgeklärt.[2])

Der Pankreassaft enthält Fermente, die Eiweißstoffe abbauen können, somit Fermente, die zur Gruppe der Proteasen gehören. Neben diesen kommen auch solche vor, die Peptone und Polypeptide spalten. Sehr wahrscheinlich erfolgt die Hydrolyse der Eiweißabbaustufen durch besondere Fermente.[3]) Von diesem Gesichtspunkte aus darf man sich unter Trypsin nicht die ganze Summe der im Pankreassaft enthaltenen, auf Eiweiß und seine Abbaustufen eingestellten Fermente vorstellen. Es muß vielmehr der Sammelname Trypsin für die eigentlichen Proteasen vorbehalten bleiben.[4])

Die Wirkung des Trypsins ist eingehend studiert worden. Sie unterscheidet sich scharf von derjenigen des Pepsins. Das Trypsin zerlegt die Proteine in Peptone unter frühzeitiger Abspaltung von Aminosäuren.[5]) Es ist sehr schwer, den Beweis zu führen, daß diese Wirkung der Protease des Pankreassaftes zukommt. Man könnte einwenden, daß das Trypsin Peptone bildet und diese durch Peptasen, d. h. durch auf Peptone eingestellte Fermente, rasch weiter gespalten werden und dabei erst Aminosäuren in Erscheinung treten. Solange es nicht gelingt, die Wirkung der einen oder anderen Fermentgruppe auszuschalten, sind solche Fragestellungen nicht exakt zu beantworten. Immerhin spricht das fast sofortige Auftreten von Aminosäuren bei der Einwirkung von Pankreassaft auf Eiweiß dafür, daß die Proteasen des Pankreassaftes das Eiweißmolekül an anderen Stellen angreifen als das Pepsin. Ferner wirkt das

[1]) *Carl Oppenheimer* schlägt für das Eiweiß angreifende Ferment des Pankreassaftes den Namen Tryptase vor. Vgl. *Carl Oppenheimer:* Die Fermente und ihre Wirkungen. 1. 352 (1913). F. C. W. Vogel. Leipzig 1913.

[2]) Vgl. *Horace Middleton Vernon:* Biochem. Journ. 8. 494 (1914).

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Fermentforschung. 6. 248 (1922).

[4]) Vgl. hierzu auch *W. M. Bayliss* und *E. M. Starling:* Journ. of Physiol. 29. 174 (1903). — *Karl Mays:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. 428 (1903); 49. 124, 188 (1901). — *Leo Pollak: Hofmeisters* Beiträge. 6. 95 (1904). — *K. Kiesel: Pflügers* Archiv. 108. 334 (1905).

[5]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. 81 (1903); 40. 215 (1903).

letztere Ferment bei Anwesenheit von H-Ionen, während das Trypsin durch diese bald vollständig unwirksam gemacht wird. Auch die Aktivierung beider Arten von Proteasen ist eine ganz verschiedene. Pepsinzymogen wird durch Salzsäure, Trypsinzymogen durch die Enterokinase in den wirksamen Zustand gebracht.

Das Studium der Wirkung des Pankreassaftes mit allen seinen auf Eiweiß und seine Abbaustufen eingestellten Fermenten ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, wenn man das Ziel verfolgt, das Zusammenwirken der Magen- und Darmverdauung unter den natürlichen Verhältnissen festzustellen. Der Magen entläßt immer nur kleine Mengen von Speisebrei in den Darm. Diese werden auf der großen Oberfläche des Darmes rasch in dünner Schicht ausgebreitet. Alle möglichen Sekrete vermischen sich mit den übergetretenen Produkten: Darmsaft, Pankreassaft und ferner Galle. Der Abbau der einzelnen im Chymus enthaltenen Substanzen setzt sofort ein, soweit zusammengesetzte Verbindungen vorliegen. Während die Hydrolyse im Gange ist, erscheint ein neuer Schub von Chymus aus dem Magen und vermengt sich mit den schon vorhandenen Produkten. Gleichzeitig setzt die Resorption ein. Ferner ergießen sich neue Sekretmengen aus den verschiedenen Drüschen und Drüsen. Fortwährend wechselt das ganze Bild. Nie kommt es zu einem bleibenden Gleichgewicht. Unsere Kenntnisse über die feineren Vorgänge des Verdauungvorganges und vor allem über das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren, die den Verlauf des Abbaus, der Sekretion und Resorption beherrschen, sind noch so unvollkommene, daß wir nur ein sehr unvollständiges Bild der Wirkung des Pankreassaftes entwerfen können. Es bezieht sich dies vor allem auch auf die quantitativen Verhältnisse. Es wäre selbstverständlich von ausschlaggebender Bedeutung, wenn wir feststellen könnten, innerhalb welcher Zeit Pankreassaft unter natürlichen Verhältnissen Eiweiß bzw. Pepton vollständig bis zu Aminosäuren abbauen kann.

Füttert man Tiere mit einer Eiweißart oder einem Gemisch von Proteinen, und tötet man sie nach verschiedenen Zeiten, dann ergibt die Untersuchung des Inhaltes der einzelnen Dünndarmabschnitte stets, daß neben Peptonen Aminosäuren vorhanden sind.[1]) Niemals findet man nur Aminosäuren oder nur Peptone, vorausgesetzt, daß die in den Darm sich ergießenden Sekrete ihre Wirkung entfalten konnten. Das gleiche Resultat erhält man, wenn man Tiere mit Fisteln an verschiedenen Stellen des Darmkanales verwendet. Der ausfließende Chymus enthält Aminosäuren und daneben Peptone. Die letzteren überwiegen meistens stark.

Man hat aus dieser Beobachtung den Schluß ableiten wollen, daß der Abbau der Proteine bzw. Peptone nicht vollständig bis zu Aminosäuren führe, es sollten vielmehr die gebildeten Peptone direkt zur Resorption gelangen. Nur

[1]) *Kühne:* Verhandl. d. naturhistor.-med. Vereins zu Heidelberg. N. F. **1**. Heft 1 (1876). — *F. Kutscher* und *J. Seemann:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**. 528 (1901); **35**. 432 (1902). — *O. Cohnheim:* Ebenda. **33**. 451 (1901); **49**. 64 (1906); **51**. 415 (1907). — *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 17 (1905). — *Emil Abderhalden, E. S. London, Karl Kautzsch, L. Baumann, K. v. Körösy:* Ebenda. **48**. 549 (1906); **51**. 384 (1907); **53**. 148 (1907). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **74**. 436 (1911). — *Emil Abderhalden, Wilhelm Klingemann* und *Theodor Pappenhusen:* Ebenda. **71**. 411 (1911). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **78**. 382 (1912).

ein relativ kleiner Teil davon soll bis zu Aminosäuren aufgespalten werden. Ein exakter Beweis für diese Folgerung liegt nicht vor. Es kann gar nicht erwartet werden, daß im Darminhalt jemals[1]) ausschließlich Aminosäuren auftreten. Wenn wir den Darminhalt untersuchen, unterbrechen wir die Verdauung in einem bestimmten Augenblick. Wir finden alle möglichen Abbaustufen — hochmolekulare Peptone, einfacher zusammengesetzte und ferner Aminosäuren. Es ist möglich, daß der Abbau einzelner dieser zusammengesetzten Produkte vollendet war, d. h. daß diese zur Resorption gekommen wären, falls man den Chymus nicht aus dem Darm entfernt hätte. Es ist jedoch auch denkbar, daß der Abbau weiter gegangen sein würde, wenn man die Verdauung nicht künstlich unterbrochen hätte. Nun ließ sich feststellen, daß der aus dem Darm entnommene Chymus rasch peptonfrei wird und schließlich nur noch Aminosäuren aufweist, wenn man ihn bei 37° aufbewahrt.[2]) Aus dieser Beobachtung könnte man den Schluß ableiten, daß auch unter natürlichen Verhältnissen der Abbau der Peptone zu Aminosäuren führt, ehe die Resorption einsetzt. Doch ist auch das erwähnte Ergebnis noch lange kein Beweis dafür, daß der Abbau der Proteine und Peptone im Darmkanal ein tiefgehender sein muß, ehe die Aufnahme von Seiten der Darmwand einsetzt. Wir werden nämlich gleich erfahren, daß im Darmkanal Fermente sich finden, die Eiweiß und Peptone restlos bis zu Aminosäuren abbauen können. Infolgedessen müssen schließlich nur Aminosäuren übrig bleiben, wenn Peptone der Wirkung des Darminhaltes ausgesetzt werden. Eine Wegnahme der gebildeten höheren Abbaustufen ist nicht möglich, weil wir die Verdauung im Reagenzglas fortsetzen! Immerhin haben die erwähnten Versuche den Beweis erbracht, daß die Fermente des Darmkanals in sehr kurzer Zeit den Abbau der Peptone zu Ende führen können. Wahrscheinlich würde die Hydrolyse noch viel schneller erfolgen, wenn wir die gebildeten Aminosäuren beständig aus der Verdauungsflüssigkeit entfernen könnten. Es hat sich nämlich durch exakte Versuche beweisen lassen, daß die Aminosäuren den Abbau von Polypeptiden durch peptolytische Fermente hemmen.[3])

Wo wir hinblicken, überall türmen sich Schwierigkeiten auf, sobald wir klar entscheiden sollen, wie weit der Abbau bestimmter, zusammengesetzter Nahrungsstoffe im Magendarmkanal geht, bevor die Resorption einsetzt. Jedes einzelne Ergebnis noch so sorgfältig aufgebauter Versuche ist vieldeutig. Da der Inhalt des Darmes keine Auskunft über den Umfang des Abbaus der gebildeten Peptone gibt, so könnte man daran denken, die Frage nach den zur Resorption kommenden Produkten dadurch zu entscheiden, daß man diese selbst in der Darmwand oder sonst einem Resorptionswege nachweist. Wir werden auf die Frage nach der Art der dem Blute übergebenen, resorbierten Eiweißabbaustufen noch zurückkommen, hier sei nur erwähnt, daß der Abbau der Proteine und Peptone im Darmkanal

---

[1]) Theoretisch müßte man erwarten, daß ganz am Schlusse des Verdauungsvorganges nur Aminosäuren vorhanden sind, doch läßt sich dieser Augenblick praktisch kaum feststellen.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Friedrich Kramm:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 415 (1912).

[3]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Gigon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **53**. 251 (1907). — *Emil Abderhalden* und *Leonor Michaelis:* **52**. 326 (1907). — *Emil Abderhalden* und *Markus Guggenheim:* Ebenda. **54**. 331 (1908).

sich stufenweise vollzieht.[1]) Fortwährend setzt die Resorption ein und beseitigt die aufnahmefähigen Abbaustufen. Diese von der sehr großen Oberfläche der Wandung des Darmkanals resorbierten Stoffe werden sofort an das Blut weitergegeben. Die Gewebszellen entnehmen diesem die aufgenommenen Produkte. Es kommt unter normalen Verhältnissen nie zu Anhäufungen von Eiweißabbaustufen im Blute. Der tierische Organismus arbeitet stets in sehr großen Verdünnungen. Das erschwert den Nachweis von vom Darme aus aufgenommenen Produkten ganz außerordentlich. Dazu kommt noch, daß die von der Darmwand resorbierten Substanzen schon in dieser weitgehend verändert werden können. Es sei daran erinnert, daß die Feststellung von Neutralfett in dem Chylus des Ductus thoracicus und im Blute während der Fettaufnahme uns durchaus nicht berechtigt anzunehmen, daß Fett als solches zur Resorption gelangt ist. Wir wissen vielmehr, daß die Fette im Darmkanal verseift werden. In der Darmwand erfolgt dann wieder die Synthese zu Neutralfett aus den aufgenommenen Bausteinen. Schließlich stellt sich der Verfolgung der Art der von der Darmwand resorbierten Stoffe noch eine weitere, wohl kaum überwindbare Schwierigkeit entgegen. Es ist dies die Feststellung der Quantität der aufgenommenen Produkte. Es genügt nicht, daß wir eindeutig beweisen, daß eine bestimmte Abbaustufe während der Verdauung im Blute anwesend ist. Es müßte vielmehr ihre Menge genau derjenigen entsprechen, die aus dem verfütterten Nahrungsstoff entstehen kann. Nur in diesem Falle wäre man berechtigt, zu sagen, daß eine zusammengesetzte Verbindung in einem ganz bestimmten Grade des Abbaues dem Blute übergeben wird. Nun folgen sich Schlag auf Schlag der Abbau von Stufe zu Stufe, die Resorption der eben erst entstandenen, sehr geringen Mengen von Abbaustufen und die Übergabe an das Blut und schon sind ungezählte Zellen bereit, diesem die Nahrungsstoffe wieder zu entnehmen. An ungezählten Stellen des Darmkanals werden ununterbrochen Spuren von genügend abgebauten Produkten aufgenommen. Tötet man ein Tier in einem bestimmten Augenblicke der Verdauung, und untersucht man dann rasch sein Blut auf resorbierte Abbaustufen, dann findet man nur Spuren davon. Niemals wird man imstande sein, ein in quantitativer Beziehung lückenloses Bild der zur Resorption gelangenden Abbaustufen zu erhalten. Wir werden stets auf Wahrscheinlichkeitsschlüsse angewiesen bleiben.

Fassen wir zunächst zusammen, welche Befunde über den Abbau der Proteine im Magendarmkanal durch eindeutige Feststellungen sichergestellt sind. Im Magen werden die Eiweißstoffe unter Bildung von Peptonen gespalten. Es werden dabei keine Aminosäuren gebildet. Im Darmkanal wird die Hydrolyse fortgesetzt. Es treten sehr frühzeitig Aminosäuren auf. Untersucht man den Darminhalt während der Verdauung zu verschiedenen Zeiten, so findet man stets neben Peptonen auch Aminosäuren. Die Peptone können in solche, die die Biuretreaktion geben, und solche, bei denen sie negativ ausfällt, getrennt werden. Der Befund von Aminosäuren ist sehr frühzeitig erhoben worden.[2]) Er fand jedoch wenig Beachtung, weil angenommen wurde, daß normalerweise eine Abspaltung von Aminosäuren

[1]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden, E. S. London, Berthold Oppler, E. B. Reemlin:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**. 447 (1908); 58. 432, 435 (1908).

[2]) Vgl. *Kühne:* Verhandl. d. naturhist.-med. Vereines zu Heidelberg. N. F. 1. Heft 3 (1876).

nicht stattfinde. Man stellte sich nämlich vor, daß die Nahrungsstoffe im Magendarmkanal nur so weit abgebaut würden, als notwendig ist, um sie diffundierbar zu machen. Jeder weitere Abbau sollte einen Verlust an Energie für den Organismus bedeuten. Die Feststellung von Aminosäuren im Darminhalt glaubte man auf Bakterienwirkung zurückführen zu müssen. Diese Vorstellungen erwiesen sich als unrichtig. Der hydrolytische Abbau der zusammengesetzten Nahrungsstoffe verläuft ohne nachweisbare Wärmetönung.[1]) Ein Energieverlust findet bei der Spaltung der Proteine und Peptone nicht statt. Ferner wurde nachgewiesen, daß reiner Pankreassaft aus Proteinen Aminosäuren abspaltet, und endlich gelang der Nachweis, daß man nicht nur ab und zu, sondern immer Aminosäuren im Darminhalt findet.

Wie wiederholt betont worden ist, spaltet der Pankreassaft aus Eiweißstoffen frühzeitig Aminosäuren ab. Diese Beobachtung erklärt vielleicht, weshalb man im Darminhalt stets Aminosäuren antrifft. Ihre Anwesenheit sagt an und für sich nichts über den Grad des Abbaues der Proteine aus, denn es können neben einigen wenigen Aminosäuren große Mengen von aus mehreren solchen zusammengesetzten Produkten übrig bleiben. Hier mußten zur weiteren Aufklärung des Abbaus von Eiweiß durch die Fermente des Darmkanals zunächst Untersuchungen im Reagenzglas einsetzen. Es galt festzustellen, welche Aminosäuren zuerst in Freiheit gesetzt werden. Ferner mußte verfolgt werden, ob das Trypsin imstande ist, Eiweiß vollständig in seine Bausteine aufzulösen. Zahlreiche Versuche ergaben übereinstimmend, daß die einzelnen Aminosäuren verschieden rasch abgespalten werden. Tyrosin, Tryptophan[2]) und auch Zystin erscheinen sehr bald in der Verdauungsflüssigkeit. Das Tyrosin zeigt sich, wenn seine Konzentration in der Verdauungsflüssigkeit groß genug ist, selbst an, wenn es in Freiheit gesetzt worden ist. Es kristallisiert infolge seiner Schwerlöslichkeit direkt aus. Das Tryptophan läßt sich mittels der Bromwasserreaktion nachweisen. Nur die freie Aminosäure gibt eine rosarote Färbung. Solange das Tryptophan mit anderen Aminosäuren verbunden ist, fällt die Bromwasserreaktion mit dem Verdauungsgemisch negativ aus. Seine Abspaltung erkennt man am Auftreten der typischen Reaktion. Sie verstärkt sich mit der Zunahme des Gehaltes der Lösung an freiem Tryptophan. Das Freiwerden des Zystins läßt sich nicht ohne weiteres erkennen, weil in den meisten Proteinen nur wenig von dieser Aminosäure enthalten ist. Man muß in diesem Falle das Zystin direkt isolieren.

Die folgenden Beispiele[3]) zeigen, daß z. B. Tyrosin und Glutaminsäure durch Pankreassaft sehr verschieden rasch aus Eiweiß abgespalten werden.[4]) Während die erstere Aminosäure schon nach kurzer Zeit in ihrer ganzen Menge in freiem Zustand in der Verdauungsflüssigkeit vorhanden

[1]) Vgl. *R. v. Lengyel: Pflügers* Archiv. **115**. 7 (1906). — *Paul Hári:* Ebenda. **115**. 11 (1906); **121**. 459 (1908). — *E. Grafe:* Archiv f. Hygiene. **62**. 216 (1907).

[2]) Vgl. hierzu auch *Otto Fürth* und *Fritz Lieben:* Biochem. Z. **109**. 153 (1920).

[3]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* und *Béla Reinbold:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 284 (1905); **46**. 159 (1905). — *Emil Abderhalden* und *Karl Vögtlin:* Ebenda. **53**. 315 (1907). — *Emil Abderhalden* und *Alfred Gigon:* Ebenda. **53**. 119 (1907).

[4]) Ob die hier geschilderten Verhältnisse für jede Proteinart zutreffen, ist natürlich fraglich. Es wird die Zusammensetzung und der ganze Aufbau der einzelnen Eiweißstoffe maßgebend sein.

ist, wird die Glutaminsäure ganz allmählich abgespalten. Die Versuche sind in der folgenden Weise durchgeführt worden. Je 100 *g* Eiweiß wurden mit einer bestimmten Menge von Wasser und Pankreassaft bzw. Trypsin in eine Flasche gefüllt. Zur Verhinderung der Fäulnis wurde das Gemisch mit Toluol überschichtet. Nun wurden sämtliche Flaschen gleichzeitig in einen auf 37° erwärmten Brutschrank gebracht. An jedem Tage wurde dann eine Flasche zur Untersuchung auf den Gehalt an freiem Tyrosin und abgespaltener Glutaminsäure aus dem Brutschrank entfernt. Die Ausbeuten an den beiden Aminosäuren sind im ersten Versuche in Prozenten des Gehaltes des verwendeten Proteins an den entsprechenden Verbindungen angegeben. Im Versuche mit Kasein sind die absoluten Mengen der isolierten Aminosäuren angeführt:

Versuch 1: Edestin aus Baumwollsamen:

Dauer der Verdauung	1 Tag	2 Tage	3 Tage	7 Tage	16 Tage
Abgeschiedene Menge von Tyrosin	78·4	97·6	97·6	100	100
Abgeschiedene Menge von Glutaminsäure . . .	4·3	7·4	10·9	31·1	60·2

Dauer des Versuches:	1 Tag	3 Tage	6 Tage	9 Tage	11 Tage	13 Tage	17 Tage	21 Tage
	0·75	4·40	4·36	4·34	4·20	4·50	4·46	4·36
	1·53	1·76	4·88	9·01	8·65	8·80	8·90	9·27

Die angewandte Menge Kasein enthielt 4·5 *g* Tyrosin und 10·8 *g* Glutaminsäure.

Gleichzeitig lassen sich auch noch andere Aminosäuren, wie Alanin, Valin, Leuzin, Asparaginsäure, Lysin, Arginin und Histidin in der Verdauungsflüssigkeit nachweisen. Vermißt werden meist vollständig Prolin und Phenylalanin.[1]) Die Resultate dieser Versuche sind nicht immer gleichartige. Vor allem zeigen sich erhebliche Unterschiede in den Mengenverhältnissen, in denen die einzelnen Aminosäuren abgeschieden werden. Ferner gelang es in einzelnen Fällen, auch Prolin und Phenylalanin aufzufinden. Diese Unterschiede sind ohne Zweifel auf die Beschaffenheit der verwendeten Trypsinpräparate zurückzuführen. Die Handelspräparate werden zum großen Teil durch Ausziehen der Pankreasdrüse dargestellt. Dabei gelangen auch Zellfermente in das Präparat und auch andere Stoffe. Manche davon hemmen die Trypsinwirkung. Es kann auch vorkommen, daß beigemischte Zellfermente Wirkungen entfalten, die dem Trypsin fremd sind. Aber auch dann, wenn man mit Pankreassaft arbeitet, ergeben sich Unterschiede. Sie sind wahrscheinlich zum großen Teil durch den Zusatz von Darmsaft zu diesem bedingt. Er wird zugefügt, um das Trypsinzymogen mittels der Enterokinase zu aktivieren. Wir werden gleich erfahren, daß der Darmsaft über ein Ferment verfügt, das säureamidartige Verbindungen zwischen Aminosäuren löst. Verwenden wir zur Aktivierung des Zymogens des Trypsins Enterokinase, dann geben wir auch zugleich das betreffende Ferment hinzu.

Trotz der in manchen Punkten verschiedenen Resultate läßt sich als eindeutig gesichertes Ergebnis anführen, daß durch Pankreassaft be-

[1]) Vgl. hierzu: *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 39. 81 (1903); 40. 215 (1903).

stimmte Aminosäuren sehr frühzeitig vollständig aus Eiweiß abgespalten werden, während andere Bausteine langsamer folgen, und manche sich als nicht aus ihrer Bindung lösbar erweisen. Es sind im Eiweißmolekül offenbar Gruppen von Aminosäuren untereinander vereinigt, die vom Trypsin bzw. den peptolytischen Fermenten des Pankreassaftes nicht gespalten werden können. Es muß noch ein weiteres Ferment eingreifen, nämlich das schon erwähnte, im Darmsaft enthaltene. Es ist von *Otto Cohnheim*[1]) entdeckt und Erepsin genannt worden. Es löst Bindungen zwischen Aminosäuren, die den Fermenten des Pankreassaftes nicht zugänglich sind. Dieser gegen dieses letztere Ferment widerstandsfähige Rest enthält hauptsächlich Prolin und Phenylalanin.

Schon *Kühne*[2]) war es bekannt, daß das Eiweiß von Trypsin nicht gleichmäßig abgebaut wird. Er beobachtete schon, daß ein widerstandsfähiger Rest zurückbleibt. Er nannte ihn Antipepton. Dieser der Trypsinwirkung widerstehende Rest wird von Erepsin in seine Anteile zerlegt. Ist somit das Trypsin nicht imstande, Eiweiß restlos bis zu Aminosäuren aufzuspalten, so gelingt dies, wenn Trypsin und Erepsin zusammenwirken.[3]) Es dauert allerdings ziemlich lange, bis im Reagenzglasversuch der Abbau von Eiweiß durch Pankreas- und Darmsaft vollständig bis zu Aminosäuren durchgeführt ist. Bei der Beurteilung dieses Umstandes dürfen wir nicht außer acht lassen, daß der Reagenzglasversuch, wie schon wiederholt betont wurde, uns nicht vollständig über den Abbau der Proteine im Magendarmkanal aufklären kann. Wir können mit seiner Hilfe nur die wichtige Frage entscheiden, in welcher Art der Abbau qualitativ verläuft und vor allem, ob der tierische Organismus dem Darmkanal Fermente übergibt, die die Proteine restlos bis zu den Aminosäuren abbauen können. Diese Frage muß bestimmt bejaht werden. Im Magendarmkanal sind alle Bedingungen gegeben, um den Abbau der Proteine und Peptone bis zu den einzelnen Bausteinen durchzuführen.

Man könnte einwenden, daß der Abbau der Peptone bis zu den Aminosäuren so viel Zeit in Anspruch nimmt, daß er in Wirklichkeit im Darmkanal nie in vollem Umfange durchgeführt werden kann. Es ist sehr schwer abzuschätzen, wie lange jeder einzelne Teil des Chymus, der den Magen verläßt, im Darme verweilt, ehe er zur Resorption gelangt. Soviel ist jedoch sicher, daß diese Zeit eine sehr beschränkte sein muß. Betrachtet man nämlich den Darminhalt zu verschiedenen Zeiten der Verdauung, dann findet man immer nur einen relativ ganz geringen Belag von Chymus auf der Darmschleimhaut ausgebreitet. Es kommt unter normalen Verhältnissen nie zur Ansammlung größerer Mengen von Chymus. Allerdings muß bei der Abschätzung der gesamten Menge des im Darmkanal ausgebreiteten Speisebreies immer in Betracht gezogen werden, daß er eine große Oberfläche einnimmt. Vergleicht man jedoch den Inhalt des prall

[1]) *O. Cohnheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 33. 451 (1901); 35. 134 (1902); 47. 286 (1906).

[2]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 67. 405 (1910). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. 77. 22 (1912).

[3]) *M. Kühne:* Virchows Archiv. 39. 130 (1867). — Vgl. auch *Fr. Kutscher:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. 25. 195 (1898); 26. 110 (1898) und 28. 88 (1899); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 33. 4357 (1899); 34. 504 (1900). — *M. Siegfried:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 335 (1899). — Vgl. auch ebenda. 38. 259 (1903); 45. 252 (1905).

gefüllten Magens mit dem des Darmkanals, dann wird sofort klar, daß fortwährend Resorption stattfinden muß, denn sonst müßte man bei vollständig entleertem Magen — beim Hunde etwa 6—8 Stunden nach der Mahlzeit — viel mehr Chymus im Dünndarm finden als dann, wenn der Magen nur einen Teil seines Inhaltes abgegeben hat. Es ist dies jedoch nicht der Fall. Der Dünndarm zeigt während der Verdauung einer Mahlzeit annähernd die gleiche Füllung, wenn diese einige Zeit im Gange war.

Die Verdauung verläuft wahrscheinlich in den folgenden Phasen. Es verläßt jeweilen eine geringe Menge des durch den Magensaft vorverdauten Chymus den Magen. Dieser kommt sofort mit den Sekreten des Darmes in Berührung. Die Wirkung des Pepsins wird bald ausgeschaltet, sofern es nicht durch noch nicht gelöstes Protein geschützt ist. Länger wirkt das Labferment.[1]) Schließlich werden auch ihm die Bedingungen seiner Wirksamkeit entzogen. Es setzt nun die Trypsin- und die Erepsinwirkung ein. Bald erfolgt die Abspaltung von Aminosäuren. Gleichzeitig setzt die Resorption ein und entfernt die sich bildenden Spaltprodukte. Im Reagenzglasversuch fallen alle Regulationen weg. Wir geben Pankreassaft zu einem Eiweißkörper oder zu einem Peptongemisch und vollenden dann den Abbau durch Zugabe von Darmsaft. Wir schaffen im vorneherein ganz unnatürliche Verhältnisse, weil wir das Zusammenspiel von Trypsin und Erepsin in quantitativer Hinsicht gar nicht berücksichtigen. Ferner lassen wir die Abbauprodukte liegen. Endlich bleibt die während der Verdauung sich ausbildende Reaktion auch dann, wenn wir sie regulieren, ohne die nötige Anpassung an die vielleicht von Fall zu Fall verschiedenen Anforderungen an eine optimale Reaktion für bestimmte Fermentwirkungen. Im Darmkanal wird diese ohne Zweifel stets in bestimmter Weise eingestellt und so verschoben, daß die Fermentwirkung sich voll entfalten kann. Es ergibt sich aus diesen großen Unterschieden in den Bedingungen, unter denen der Abbau der Proteine und Peptone im Darmkanal und Reagenzglas sich vollzieht, daß wir die Zeit, die vergeht, bis im letzteren Falle Eiweiß bis zu Aminosäuren zerlegt ist, nicht auf die Verdauung unter natürlichen Verhältnissen übertragen dürfen. Für eine solche Auffassung sprechen auch die oben erwähnten Versuche, in denen gezeigt werden konnte, daß die Peptone des Darminhaltes auch außerhalb des Darmes bald fast vollständig bis zu Aminosäuren abgebaut werden. Es spielt das Mischungsverhältnis zwischen Chymus, Darm- und Pankreassaft und Galle sicher eine große Rolle beim raschen Abbau der einzelnen zusammengesetzten Nahrungsstoffe. Wir können diese Bedingungen deshalb nicht nachahmen, weil wir sie noch nicht kennen. Wir kommen somit zum Schlusse, daß die Möglichkeit gegeben ist, daß im Darmkanal die Eiweißkörper und Peptone bis zu Aminosäuren abgebaut werden und im Wesentlichen Eiweißbausteine zur Resorption gelangen.

[1]) Vgl. S. 474.

Vorlesung XXIV.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

8.

Verhalten der Eiweißstoffe im tierischen Organismus. Ihr Abbau im Darmkanal.

Überblicken wir das, was wir über die Einwirkung der Proteasen des Magen-, Pankreas- und Darmsaftes auf Eiweiß wissen, so kommen wir zum Schlusse, daß Pepsin die Eiweißkörper in Peptone zerlegt, ohne dabei Aminosäuren in Freiheit zu setzen, während das Trypsin frühzeitig solche abspaltet, jedoch nicht imstande ist, alle Bindungen zwischen den Bausteinen der Proteine zu lösen. Eine Zerlegung auch dieser Komplexe führt das Erepsin herbei. Wenn wir von Trypsin und von seiner Wirkung sprechen, und es bald Proteine, bald Peptone verschiedenster Art abbauen lassen, so folgen wir einem allgemein angenommenen Brauche. Es ist jedoch durchaus fraglich, ob das Trypsin einheitlich ist und sowohl auf die verschiedenartigsten Proteine als auch auf viele seiner Abbaustufen eingestellt ist. Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, daß das Trypsin eine Mischung verschiedenartiger Fermente darstellt, und teils Proteasen, teils Peptasen, d. h. Fermente, die Eiweiß, und solche, die Peptone angreifen, umfaßt.[1]) Wichtig ist, daß im inaktiven Pankreassaft Erepsin vorkommen kann. Es scheint nicht immer zugegen zu sein. Seine Anwesenheit wurde deshalb erschlossen, weil inaktiver Pankreassaft Kasein angreifen kann, zugleich aber andere Proteine nicht abbaut. Nun besitzt das Erepsin die Eigenschaft, außer Peptonen auch Kasein abzubauen. Wahrscheinlich stellt es auch wieder ein Gemenge von Fermenten dar.

Da wir zur Zeit noch keinen genauen Einblick in die Struktur der Proteine haben, d. h. wohl wissen, daß Aminosäuren säureamidartig unter einander verknüpft sind, dagegen noch nicht mit Bestimmtheit erweisen können, ob daneben noch andere Bindungsarten — z. B. in Form von Anhydridkomplexen — kernartige Gruppierungen bilden, die zunächst von einander gelöst werden, bevor es zum Abbau von Polypeptiden kommt, können wir über die einzelnen Vorgänge beim fermentativen Eiweißabbau nur wenig aussagen. Gut unterrichtet sind wir über den Abbau von Poly-

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Anton Fodor:* Fermentforschung. **6**. 248 (1922).

peptiden. Die bisherigen Erfahrungen über die Hydrolyse von solchen mittelst peptolytischer Fermente haben ergeben, daß das zusammengesetzte Molekül nicht auf einmal in seine Komponenten zerlegt wird. Der Abbau erfolgt vielmehr stufenweise.[1]) Es wird zunächst am Anfang oder am Ende der Kette eine Aminosäure unter Aufnahme von Wasser abgespalten und auf diese Weise die Aminosäurekette um ein Glied gekürzt. Dann folgt die Abspaltung einer weiteren Aminosäure, bis schließlich nur noch Eiweißbausteine übrig bleiben.

Für die Entscheidung der Frage, wie weit der Abbau der Peptone im Darmkanal geht, ehe die Resorption einsetzt, sind die folgenden im Reagenzglasversuch gewonnenen Befunde über den Eiweiß- und Peptonabbau durch die Fermente des Darmkanals von großer Bedeutung. Die Beobachtung, daß frühzeitig bestimmte Aminosäuren abgespalten werden, wenn man Pankreassaft auf Eiweiß oder Peptone einwirken läßt, wobei noch hochmolekulare zusammengesetzte Verbindungen zurückbleiben können, beweist, daß der Befund von Aminosäuren im Darminhalt nichts darüber aussagt, wie weit der Abbau der Peptone geht. Es kommt auf die Art der vorhandenen Aminosäuren an. Der Reagenzglasversuch hat gezeigt, daß bestimmte Aminosäuren, wie Prolin und Phenylalanin, erst dann zur Abspaltung gelangen, wenn der größte Teil der übrigen Aminosäuren in Freiheit gesetzt ist. Treffen wir auf jene Bausteine des Eiweißes, dann ist der Schluß berechtigt, daß ein tiefgehender Abbau stattgefunden hat. Im Darmkanal sind die Bedingungen für einen weitgehenden Abbau besonders günstige. Zuerst trifft der Chymus, der eben aus dem Magen entlassen worden ist, auf das Sekret der *Brunner*schen Drüsen der Duodenalschleimhaut und auf das Pankreassekret. Hier setzt der Abbau energisch ein. Dann wird der Chymus weiter in tiefere Teile des Dünndarmes geschoben. Es wirkt jetzt vornehmlich der Darmsaft, in dem das Erepsin besonders wirksam ist. Wir müssen, falls der Abbau der Proteine und Peptone im Darmkanal ein weitgehender ist, erwarten, daß im Darminhalt alle Aminosäuren anzutreffen sind. Das ist nun in der Tat der Fall.[2]) Es sind alle bis jetzt bekannten Aminosäuren, soweit auf sie gefahndet wurde, im Inhalt des Dünndarms aufgefunden worden. Vor allem sind auch Prolin und Phenylalanin festgestellt worden.[3]) Würden wir den Abbau des ersten, den Magen verlassenden Chymus verfolgen können, dann wäre zu erwarten, daß man entweder nur die zuerst abspaltbaren Aminosäuren im Darminhalt antreffen würde oder hauptsächlich Aminosäuren, die erst bei schon weit fortgeschrittenem Abbau der Peptone erscheinen. Es käme ganz auf den Zeitpunkt der Untersuchung an. In Wirklichkeit verläuft der Abbau so schnell, daß in kurzer Zeit alle Aminosäuren zugegen sind. Außerdem wird sofort neuer Chymus nachgeschoben.

[1]) Vgl. hierzu: *Emil Abderhalden* und *A. H. Koelker, Alfred Gigon, Carl Brahm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **51**. 264 (1907); **52**. 326 (1907); **54**. 363 (1908); **53**. 251 (1907); **57**. 342 (1908).

[2]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**. 382 (1912); **81**. 315 (1912); **114**. 290 (1921). — Vgl. über den Nachweis von Aminosäuren im Darminhalt auch: *F. Kutscher* und *J. Seemann:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**. 432 (1902). — *E. P. Catheart* und *J. B. Leathes:* Journ. of Physiol. **33**. 462 (1906).

[3]) Neuere, noch nicht mitgeteilte Versuche bestätigen den Befund aller bis jetzt bekannten Aminosäuren im Darminhalt.

Befindet sich der früher vom Magen abgegebene Chymus auf einer tiefen Stufe des Abbaus, so setzt eben die Abspaltung von Aminosäuren in der Chymusmenge ein, die den Magen später verlassen hat. Wir müssen somit stets, wenn wir Darminhalt untersuchen, alle möglichen Grade des Eiweiß- und Peptonabbaus nebeneinander finden.

Die Untersuchung des Darminhaltes auf Aminosäuren stützt die Annahme, daß die Proteine im Magendarmkanal tief abgebaut werden. Da wir jedoch aus den wiederholt angegebenen Gründen neben Aminosäuren stets Peptone antreffen und niemals nur Bausteine der Proteine, so dürfen wir aus dem Befunde jener Aminosäuren im Darminhalt, die erst in Erscheinung treten, wenn das Eiweißmolekül schon sehr weit abgebaut ist, noch nicht den Schluß ziehen, daß alle Peptone zu Aminosäuren aufgelöst werden, bevor die Resorption einsetzt. Es könnten ja fortwährend Peptone dem weiteren Abbau durch die Aufnahme in die Darmwand entzogen werden. Es wäre in diesem Falle von größtem Interesse, zu erfahren, weshalb einzelne Peptone tief abgebaut werden und andere nicht. Anzunehmen, daß der tiefgehende Abbau dem Zufall unterworfen ist und nur jene Peptone betrifft, die nicht rasch genug zur Resorption gelangen, erscheint gezwungen. Es liegt jedoch die folgende Möglichkeit vor. Der Abbau resorbierter Peptone kann in der Darmwand fortgesetzt und vollendet werden. Bekanntlich hemmen die Eiweißabbaustufen den weiteren Verlauf der Fermenthydrolyse. Durch die fortwährende Fortnahme der sich bildenden Spaltprodukte wird ein möglichst rascher Abbau der Peptone gewährleistet. Es würden in diesem Falle der Abbau im Darmkanal und jener in der Darmwand sich gegenseitig unterstützen. Die weitgehende Hydrolyse im Darmkanale würde als Vorarbeit der Spaltung resorbierter, noch zusammengesetzter Verbindungen in den Zellen der Darmwand zu betrachten sein.

Das ganze Problem würde wesentlich klarer liegen, wenn ganz scharf und eindeutig zu entscheiden wäre, ob die Darmschleimhaut unter normalen Bedingungen Peptone aufnimmt. Es genügt durchaus nicht, festzustellen, daß bestimmte Zellen zur Aufnahme eines Stoffes gezwungen werden können, um die Frage zu entscheiden, wie ein bestimmtes Gewebe sich unter normalen Verhältnissen verhält. Es sei in dieser Beziehung z. B. auf die Niere verwiesen. Sie läßt unter normalen Bedingungen keinen Zucker in den Harn übertreten. Eine Veränderung des Gehaltes des Blutes an bestimmten Ionen und eine Änderung der Reaktion des Blutes genügt, um sie für Glukose durchlässig zu machen, ja schon ein Ansteigen des Gehaltes des Blutes an Zucker reicht aus, um diesen durch die Nierenepithelien zur Ausscheidung gelangen zu lassen. Gewiß können wir unter geeigneten Bedingungen auch Rohrzucker im Darmkanal zur Resorption bringen. Bei diesem Disaccharid ist ganz eindeutig festgestellt worden, daß es nicht ins Blut übertritt, wenn wir nicht absichtlich durch Zufuhr großer Mengen davon seinen Übergang erzwingen. Ob nun der Rohrzucker unter normalen Verhältnissen bereits im Darmkanal vollständig zerfällt oder zum Teil erst in der Darmwand, ist für die Bedeutung der Hydrolyse des Rohrzuckers gleichgültig. Er ist für die Zellen des tierischen Organismus so lange unverwertbar als seine Komponenten in ihm gebunden sind, dagegen sind diese selbst — Trauben- und Fruchtzucker — für diese von größter Bedeutung.

Die bisher durchgeführten Versuche über die Aufnahmefähigkeit von Peptonen durch die Darmschleimhaut ergeben mit Wahrscheinlichkeit, daß der Abbau nicht bis zu Aminosäuren zu gehen braucht, sondern, daß auch zusammengesetzte Verbindungen zur Resorption gelangen können. So hat man z. B. Hunden, denen eine Darmfistel angelegt worden war, verdünnte Peptonlösungen in den Darmkanal eingeführt.[1]) Nach einiger Zeit wurde der Darm wieder durch die Fistel entleert, und sein Inhalt ausgespült. Der Unterschied im Stickstoffgehalt des zugeführten Produktes und desjenigen des wiedergewonnenen Darminhaltes ergibt die Menge derjenigen stickstoffhaltigen Substanzen, die resorbiert worden sind, vorausgesetzt, daß nicht durch Sekretion von Darmsaft stickstoffhaltige Verbindungen zu den durch die Fistel eingeführten hinzugekommen sind. Es lassen sich gegen derartige Versuche mancherlei Einwände erheben. Sie geben die natürlichen Verhältnisse nicht wieder. Der physikalische Zustand verdünnter Lösungen und derjenige des Chymus weichen zu sehr von einander ab. Der Chymus ist in dünner Schicht auf einer großen Oberfläche des Darmes ausgebreitet. Eine Summe von Fermenten wirkt unter ganz bestimmten Bedingungen auf ihn ein. Ohne Zweifel wird der ganze Reaktionsverlauf beständig in feinster Weise eingestellt. Spritzen wir eine Lösung mit einem Gemenge von künstlich hergestellten Abbaustufen in den Darm ein, dann schaffen wir Bedingungen, wie sie sich unter normalen Verhältnissen nie finden. Wir schließen unter Umständen die Wirkung einer ganzen Reihe von Fermenten, die zum raschen Abbau eines Peptongemisches notwendig sind, ganz aus. Die Zufuhr der Peptonlösung erfolgt in einen relativ eng begrenzten Darmabschnitt. Es fragt sich, ob dieser allein die ihm ohne jede weitere Vorbereitung übergebenen Stoffe in geeigneter Weise zerlegen und die entstandenen Produkte der Darmwand übergeben kann. Auch bei der Frage der Resorption der Fettsäuren und Seifen ergaben jene Versuche, bei denen diese Verbindungen in bestimmte Darmabschnitte eingeführt wurden, keine eindeutigen Resultate.[2]) Die Aufnahme der zugeführten Peptonlösung von Seiten der Darmwand war nun ungefähr eine ebenso rasche, wie wenn Aminosäuren in gelöster Form in den Darmkanal gebracht wurden. Aus diesem Ergebnis wurde der Schluß gezogen, daß Peptone als solche von der Darmwand aufgenommen werden. Diese Folgerung entbehrt jedoch der eindeutigen Begründung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der resorbierte Anteil der in den Darmkanal eingeführten Peptone vor der Aufnahme gespalten worden ist. Daß die in Lösung zugeführten Aminosäuren nicht sofort zur Aufnahme gelangten, kann seinen Grund darin haben, daß ungünstige, den natürlichen Verhältnissen keine Rechnung tragende Bedingungen vorlagen. Normalerweise finden wir im Darminhalt neben Peptonen immer nur sehr geringe Mengen von Aminosäuren. Dem stufenweisen Abbau geht die Resorption parallel. Niemals begegnen wir einer größeren Menge einer verdünnten Aminosäurelösung.

---

[1]) Vgl. u. a. *P. Nolf:* Bull. de l'Acad. royale de Belg. Nr. 12. 1149 (1903); Nr. 2. 153 (1904); Journ. de phys. et de path. générale. 925 (1907). — *Edgar Zunz:* Arch. de pharmacodynamie et de thérapie. **15**. Nr. 3 (1908). — *H. Messerli:* Biochem. Zeitschr. **54**. 446 (1913). — Vgl. auch *O. Cohnheim:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **84**. 419 (1918).

[2]) Vgl. dazu z. B. *O. v. Fürth* und *J. Schütz: Hofmeisters* Beitr. **10**. 462 (1907).

Es ist ferner betont worden, daß schon deshalb nicht an einen Abbau der Peptone bis zu Aminosäuren gedacht werden dürfe, weil weit abgebaute Peptone und manche Aminosäuren auf die Darmschleimhaut reizend wirken sollen. Nun entstehen unter normalen Verhältnissen die Aminosäuren immer nur in geringen Mengen. Die Resorption setzt sofort ein. Außerdem reizen nur bestimmte Aminosäuren, wie z. B. die Glutaminsäure, das Lysin und Arginin usw., die Darmschleimhaut etwas, jedoch erst in höherer Konzentration. Die Reizwirkung der durch fermentativen Abbau gewonnenen Eiweißabbaustufen dürfte meistens auf Produkte bakterieller Tätigkeit zurückzuführen sein. Man findet, wenn die Verdauung nicht unter Ausschluß von Bakterien durchgeführt wird, im Verdauungsgemisch sogenannte Amine. Wir kommen auf diese Verbindungen noch zurück. Sie bilden sich auch im Darmkanal unter dem Einfluß der Darmflora. Wir kennen auch Peptone die stark reizend wirken, sobald sie in höheren Konzentrationen zugegen sind. Trotzdem werden sie beim Abbau der Proteine im Magendarmkanal gebildet. Sie entstehen jedoch immer nur in kleinsten Mengen. Der Abbau schreitet rasch fort.

Können wir somit den vorliegenden Versuchen über die Resorption von Peptonen und Aminosäuren keine entscheidende Bedeutung zuerkennen[1]), so müssen wir doch unbedingt mit der Möglichkeit rechnen, daß auch zusammengesetzte Abbaustufen der Proteine zur Resorption gelangen.

Wenn wir alle vorliegenden Ergebnisse zusammenfassen, dann kommen wir zum Schlusse, daß das Eiweiß der Nahrung im Magendarmkanal sicher zu Peptonen und Aminosäuren abgebaut wird. Wie weit der Abbau jedes einzelnen Peptons geht, bevor die Resorption einsetzt, darüber geben die bisherigen Untersuchungen keine sicheren Anhaltspunkte. Eine direkte Beweisführung ist unmöglich, weil wir die Verdauung im Darmkanal immer nur in bestimmten Momenten untersuchen können. Immer kommt aus dem Magen neuer Chymus zum bereits vorhandenen hinzu und überschwemmt den Darm mit Peptonen. Gleichzeitig arbeitet auf der anderen Seite die Resorption der Verfolgung des weiteren Schicksals der Peptone entgegen. Wir können somit nur mit Wahrscheinlichkeitsgründen und indirekten Versuchen uns ein Urteil über den Grad des Abbaus der Proteine unter natürlichen Bedingungen bilden. Wichtig ist, daß der tierische Organismus in den Darmkanal Fermente abgibt, die in gemeinsamer Wirkung das Proteinmolekül restlos bis zu den Bausteinen zerlegen können. Von Bedeutung ist ferner der Befund aller Aminosäuren im Darminhalt. Selbst jene Aminosäuren, die bei der Verdauung im Reagenzglas spät in Erscheinung treten, sind im Darmkanal anzutreffen.

---

[1]) *L. Borchardt* [Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. 506 (1907); **57**. 305 (1908)] gelang es, ein Pepton aus Elastin zur Resorption zu bringen, wenn er es in größeren Mengen einführte. Dieser Befund, der übrigens von uns [*Emil Abderhalden* und *Ernst Rühl*: Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 301 (1910)] nicht bestätigt werden konnte, gestattet keine Schlüsse auf die Art der unter gewöhnlichen Verhältnissen zur Resorption gelangenden Eiweißabbaustufen. Das betreffende, infolge seiner Eigenschaften leicht nachweisbare Pepton wird offenbar sehr schwer abgebaut. Überschwemmt man den Magendarmkanal mit ihm, dann kann man es nach *Borchardt* zur Resorption bringen.

Die Diskussion des Problems nach dem Grade des Abbaues der Proteine und Peptone im Magendarmkanal führt uns zu der Frage, ob eine weitgehende Zerlegung der genannten Verbindungen aller Voraussicht nach notwendig ist? Kann der tierische Organismus in seinen Geweben nicht auch mit Peptonen und Polypeptiden auskommen? Die Beantwortung dieser Frage ist außerordentlich schwierig. Wir müssen vorausschicken, daß die Eiweißstoffe der Nahrung in den Geweben ganz verschiedenen Zwecken dienen. Einmal bildet der tierische Organismus beständig neue Proteine. Er gibt solche mit den Sekreten nach außen ab. Ferner verrät uns jedes wachsende Haar, jeder wachsende Nagel, daß fortwährend Keratinsubstanzen gebildet werden. Die Galle zeigt uns, wie wir noch erfahren werden, an, daß fortwährend rote Blutkörperchen zugrunde gehen. Sie müssen ersetzt werden. Droht ein Einwandern von Mikroorganismen, oder dringt sonst etwas Fremdartiges in den Körper ein, oder bilden sich in ihm Produkte, die sich sonst nicht finden — Blutgerinnsel, Thromben, feste Eiweißmassen nach Entzündungen usw. —, dann beobachten wir, daß ungezählte Leukozyten an die betreffende Stelle eilen. Sicher sind diese Zellen nicht alle vorher schon im Körprr vorhanden gewesen. Viele davon sind neugebildet. Schon die Eigenart vieler dieser Zellen weist auf eine Neubildung hin. Beim wachsenden Organismus kommt noch die Vermehrung von Gewebe hinzu. Bei jeder Neubildung von Eiweiß tritt uns die Frage entgegen, ob es durch Umwandlung aus bereits vorhandenem Protein entstanden sein kann oder, ob ein Aufbau von einfachen und einfachsten Abbaustufen aus notwendig ist.

Überblicken wir die bisherigen, eindeutig festgestellten Ergebnisse über die Verwendbarkeit bestimmter Eiweißabbaustufen zu bestimmten Zwecken, dann können wir zurzeit nur eines mit voller Bestimmtheit aussagen, nämlich, daß die Aminosäuren für zahlreiche Vorgänge als Ausgangsmaterial dienen. Von ihnen aus führt der Weg zu den Kohlehydraten und zu zahlreichen anderen Verbindungen.[1]) Bei ihnen setzt der Abbau zu den Stoffwechselendprodukten ein. Über sie führt auch der Aufbau zu zusammengesetzten Produkten. Überall, wo wir hinblicken, stoßen wir auf Aminosäuren. Sie nehmen im Stoffwechsel die gleiche Stellung ein, wie der Traubenzucker bei den Kohlehydraten und die Fettsäuren und der Alkohol bei den Fetten.

Geht nun die Synthese von Zelleiweiß oder den Proteinen der Körperflüssigkeiten stets von Aminosäuren aus, oder können zusammengesetzte Bruchstücke des Nahrungseiweißes zum Aufbau verschiedenartiger Proteine verwendet werden? Diese Frage, deren genaue Beantwortung uns einen sicheren Einblick in den Umfang des Eiweißabbaues im Darmkanal bzw. in der Darmwand ergeben würde, läßt sich deshalb zurzeit nicht exakt beantworten, weil wir über den Aufbau der einzelnen Proteine nicht genügend unterrichtet sind. Würde es gelingen, aus den verschiedenartigsten Körpereiweißstoffen und denjenigen der Nahrung Polypeptide oder sonstige Bruchstücke zu isolieren, die genau die gleiche Struktur und Konfiguration besitzen, dann könnte man sich wohl vorstellen, daß derartige Produkte zur Resorption kommen und nicht dem weiteren Abbau unterliegen. Man

[1]) Vgl. S. 192.

müßte jedoch in diesem Falle derartige Bruchstücke in irgend einer Form jenseits des Darmes wieder finden können. Wir können sie so lange nicht suchen, als wir über ihre mögliche Struktur nichts wissen.

Vorläufig haben wir als einzige sichere Grundlage zur Entscheidung der Frage nach den Beziehungen der Eiweißstoffe der Nahrung zu denen der Gewebe des tierischen Organismus ihren Gehalt an einzelnen Aminosäuren. Die vergleichende Hydrolyse zahlreicher Proteine hat ergeben, daß sie mit wenig Ausnahmen die gleichen Aminosäuren enthalten. Es zeigen sich jedoch große Unterschiede in den Mengenverhältnissen, in denen die einzelnen Bausteine in jeder Proteinart vertreten sind. Es sind bis jetzt noch keine Proteine gefunden worden, die bei der Hydrolyse genau die gleichen Mengen der einzelnen Aminosäuren ergeben hätten. Selbst, wenn wir Eiweißstoffe antreffen würden, die aus den gleichen Bausteinen aufgebaut wären und diese in den gleichen Mengenverhältnissen enthielten, so würde das, wie wir wiederholt betont haben, nichts über die Struktur und Konfiguration der betreffenden Ausgangsmaterialien aussagen. Eine gewaltige Zahl von isomeren Eiweißarten könnte das gleiche Resultat liefern, wenn wir nur die Bausteine in Betracht ziehen, die sie beim vollständigen Abbau liefern.[1])

Ein einfaches Beispiel möge zeigen, daß wir uns nach den jetzigen Kenntnissen den Umbau eines Proteins in ein anderes mit verschiedener Struktur nur unter der Voraussetzung eines vollständigen Abbaus zu den einzelnen Aminosäuren vorstellen können. Wenn z. B. Glyzyl-alanin in Alanyl-glyzin übergeführt werden soll, so spalten wir die erstere Verbindung in Glykokoll und Alanin und bilden dann aus diesen Bausteinen das Dipeptid Alanyl-glyzin. In diesem einfachsten Falle könnte man auch einen anderen Weg versuchen. Es ließe sich aus Glyzyl-alanin Glyzyl-alaninanhydrid gewinnen. Durch Aufspaltung dieser Verbindung entsteht neben Glyzyl-alanin auch Alanyl-glyzin.[2]) Für alle höheren Polypeptide fehlt jede Möglichkeit einer direkten Umwandlung. Das Tripeptid Alanyl-glyzyl-tyrosin kann nur dann in die Verbindung Alanyl-tyrosyl-glyzin übergeführt werden, wenn es durch Hydrolyse in seine Bausteine zerlegt wird, und dann die Synthese aus den drei Bausteinen folgt. Handelt es sich um die Gewinnung des Tripeptides Glyzyl-tyrosyl-alanin, so würde eine Abspaltung des Alanins genügen. Glyzyl-tyrosin könnte bestehen bleiben. Dieses Dipeptid ergibt mit Alanin verkuppelt das gewünschte Glyzyl-tyrosyl-alanin. Es werden sich bei verschiedenen Proteinen gewiß ebenfalls Bruchstücke finden lassen, die einzelnen davon gemeinsam sind. Manche dagegen werden überhaupt keine identischen Abbaustufen aufweisen.

Bestimmen wir den Gehalt eines bestimmten Eiweißes an Aminosäuren und füttern wir dann ein Tier damit, dann ergibt uns die Analyse der verschiedensten Gewebsproteine eine Antwort darauf, ob direkte Beziehungen zu dem aufgenommenen Protein vorhanden sind. Es sei gleich hier bemerkt, daß der Versuch, die Eiweißkörper des Blutplasmas durch die Art des verfütterten Proteins

[1]) Vgl. S. 367.
[2]) Vgl. S. 357.

zu beeinflussen, ein negatives Ergebnis hatte.[1]) Am besten wählen wir zu einem solchen Experimente einen Eiweißkörper, der sich in seiner Zusammensetzung möglichst scharf von derjenigen der Proteine des Blutplasmas unterscheidet. Ein derartiges Protein ist das Gliadin. Es enthält auffallend viel Glutaminsäure, und zwar etwa viermal so viel, wie die Plasmaeiweißkörper. Dem Versuchstier, einem Pferde, wurden zunächst beim Beginne des Versuches sechs Liter Blut entzogen. Aus diesem wurden die Serumeiweißkörper abgetrennt und ihr Gehalt an Glutaminsäure und Tyrosin festgestellt. Nach acht Tage langem Hungern wurden nochmals sechs Liter Blut abgelassen und wiederum der Gehalt an den genannten Aminosäuren in den Eiweißkörpern des Blutplasmas bestimmt. Nunmehr erhielt das Versuchstier große Mengen von Gliadin. Das einige Zeit nach erfolgter Fütterung entnommene Blut enthielt Eiweißkörper, die die gleichen Mengen Glutaminsäure und Tyrosin aufwiesen, wie die des normalen Blutes. Es war somit nicht gelungen, die Zusammensetzung der Eiweißkörper des Blutplasmas durch Verfütterung einer bestimmt zusammengesetzten Eiweißart zu beeinflussen, trotzdem infolge des sehr großen Blutverlustes das Versuchstier unzweifelhaft gezwungen worden war, sein Blut rasch wieder zu ergänzen.

Sehr klar liegen die Verhältnisse beim wachsenden Tier und insbesondere beim Säugling. Dieser nimmt in seiner Nahrung, der Milch, immer in engen Grenzen das gleiche Gemisch von Eiweißstoffen auf. Neben Kaseinogen finden sich in der Milch noch Albumine, Globuline und in Alkohol lösliche Eiweißstoffe. Aus diesen Proteinen bildet der rasch wachsende Organismus all die verschiedenartigen Proteine seiner Gewebe. Es entstehen Haare, Nägel, die Eiweißkörper des Blutes, der einzelnen Zellen, der Sekrete usw. Keines dieser Proteine zeigt direkte Beziehungen zu den Eiweißkörpern der Milch. Kaseinogen finden wir nirgends im Organismus als in der sezernierenden Brustdrüse. Die Albumine und Globuline der Gewebe und der Körperflüssigkeiten sind andere als die entsprechenden Proteine der Milch. Bildet der Organismus die Eiweißkörper der Milch, dann muß er sie neu bilden. Solange der Fötus im Mutterleibe seine verschiedenartigen Gewebe aufbaut, ist er auf die Eiweißstoffe des mütterlichen Blutplasmas angewiesen. Auch diese zeigen keine direkten Beziehungen zu den Proteinen der sich bildenden und wachsenden Organe. Wir sehen ferner beständig Blut an den Zellen der Speicheldrüsen vorbeiströmen und beobachten, daß diese nach außen Muzin abgeben, eine Eiweißart, die dem Blute nicht zukommt. Zwar soll das Plasma einen muzinartigen Körper aufweisen, doch ist es mehr als fraglich, ob er in Beziehungen zum Muzin des Speichels steht. Jedenfalls werden Muzine auch dann gebildet, wenn die Nahrung vollständig frei von solchen oder diesen ähnlichen Proteinen ist. Die Zahl der Beispiele, die beweisen, daß der tierische Organismus seine Proteine selbst bereitet und sie nicht direkt übernimmt, ließe sich leicht vermehren. Die gegebenen dürften genügen, um den Beweis zu liefern, daß der tierische Organismus sich bei der Bereitung der Zellbestandteile nicht nach der Art der aufgenommenen Nahrungsstoffe richtet.

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**. 193 (1905). — *E. Abderhalden, Casimir Funk* und *E. S. London:* Ebenda. **51**. 269 (1907).

Die folgende Zusammenstellung[1]) gibt einen Überblick über das Resultat der vergleichenden Bestimmung der Zusammensetzung von Proteinen der Milch und von einzelnen Eiweißkörpern des tierischen Organismus. Eine solche Tabelle kann natürlich nur einen sehr rohen Einblick in den Aufbau der erwähnten Proteinarten geben. Würden wir an Stelle der Zahlen für die Ausbeuten an den einzelnen Aminosäuren die Strukturformeln der einzelnen Proteine setzen können, dann würde der Vergleich sich viel eindrucksvoller gestalten und jeden Zweifel ausschließen, daß dem Umbau eines bestimmten Proteins in ein anderes ein sehr eingreifender, tiefer Abbau vorausgehen muß.

	Nahrungseiweiß[2])		Gewebseiweiß		
	Kasein[3])	Albumin	Serumalbumin	Serumglobulin	Globin aus Hämoglobin
Glykokoll	0	0	0	3·5	0
Alanin	0·9	2·5	2·7	2·2	4·2
Aminovaleriansäure	1·0	0·9	vorhanden	—	vorhanden
Leuzin	10·5	19·5	20·0	18·7	29·0
Serin	0·2	—	0·6	—	0·6
Zystin	0·07	—	2·3	0·7	0·3
Asparaginsäure	1·2	1·0	3·1	2·5	4·4
Glutaminsäure	11·0	10·0	7·7	8·5	1·7
Lysin	5·8	—	—	—	4·3
Arginin	4·8	—	—	—	5·4
Phenylalanin	3·2	2·4	3·1	3·8	4·2
Tyrosin	4·5	1·0	2·1	2·5	1·5
Prolin	3·1	4·0	1·0	2·8	2·3
Histidin	2·6	—	—	—	11·0

	Gewebseiweiß			
	Fibrin	Histon aus Thymusdrüse	Elastin	Keratin
Glykokoll	3·0	0·5	26·0	4·7
Alanin	3·6	3·5	6·6	1·5
Aminovaleriansäure	1·0	—	1·0	0·9
Leuzin	15·0	11·8	21·4	7·1
Serin	vorhanden	—	—	—
Zystin	—	—	—	0·6
Asparaginsäure	2·0	—	—	10·0
Glutaminsäure	8·0	0·5	0·8	3·7
Lysin	—	6·9	—	—
Arginin	—	15·5	0·3	—
Phenylalanin	2·0	2·2	3·9	—
Tyrosin	3·5	5·2	0·34	3·2
Prolin	2·5	1·5	1·7	3·4
Histidin	—	1·5	—	—

[1]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. 17 (1905); Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 5. 647 (1904); Med. Klinik. 1. Nr. 1 und 2 (1905).

[2]) Die Zahlen beziehen sich auf 100 *g* aschefreies, bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Eiweiß.

[3]) Kaseinogen ist ähnlich zusammengesetzt.

Wir sind absichtlich etwas ausführlich auf die Frage nach dem Abbau der Proteine im Magendarmkanal eingegangen. Die Erörterung der Schwierigkeiten, die sich einer exakten Beantwortung des gestellten Problemes entgegenstellen, zeigt an einem an und für sich recht einfachen Beispiel, wie schwer es ist, eindeutige Beweise zu erbringen, sobald wir es mit Vorgängen im lebenden Organismus zu tun haben. Solange es sich zunächst nur um qualitative Studien handelt, können wir in vielen Fällen ganz klar sehen, sobald jedoch die Quantität ausschlaggebend wird, mehren sich die einer exakten Bestimmung entgegenstehenden störenden Momente. Der tierische Organismus arbeitet überall mit Spuren. Ein Vorgang folgt dem andern unmittelbar. Nirgends kommt es unter normalen Verhältnissen zur Anhäufung von Zwischen- und Abbaustufen im Stoffwechsel. Können wir somit zurzeit nicht mit Bestimmtheit den Grad des Abbaues der Proteine im Magendarmkanal abgrenzen, so ist doch soviel ganz sicher festgestellt, daß eine sehr weitgehende Zerlegung der aus den Eiweißstoffen hervorgehenden Peptone stattfindet. Dadurch wird bewirkt, daß jede einzelne Zelle Bausteine zur Verfügung hat, die in nichts mehr an die Struktur des Ausgangsmateriales erinnern. Ob nun diese Bausteine durchwegs Aminosäuren sind, oder ob auch zusammengesetzte Verbindungen als Baumaterial in Betracht kommen, ist für die ganze Fragestellung nicht wesentlich. Die Hauptsache ist, daß auf direktem und indirektem Wege der Beweis geführt worden ist, daß die Proteine der Nahrung erst dann für den Organismus verwertbar sind, wenn eine weitgehende Zerlegung eingetreten ist.

Die Feststellung, daß die Eiweißstoffe der Nahrung im Magendarmkanal einem weitgehenden Abbau unterliegen, ehe sie zu Eiweißstoffen der Gewebe werden können, setzt voraus, daß der tierische Organismus die Fähigkeit besitzt, aus den gebildeten Bruchstücken Eiweiß aufzubauen. Daß er diese Synthese wirklich durchführen kann, beweisen Versuche, bei denen Tieren kein Eiweiß, sondern Peptone verabreicht wurden[1]), ja *O. Loewi*[2]) vermochte sogar mit einem Produkte, das keine Biuretreaktion mehr ergab, Hunde im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten. Wir sprechen dann von „Stickstoffgleichgewicht", wenn das Versuchstier gleichviel Stickstoff ausscheidet, wie es aufgenommen hat. In neuerer Zeit hat sich allerdings ergeben, daß nur sehr lange dauernde Versuche eindeutig sind. Es gelingt nämlich auch mit sehr großen Mengen von Kohlehydraten und Fetten die Stickstoffausscheidung stark einzuschränken.[3]) Durch Zusatz von Ammonsalzen kann die Stickstoffbilanz ebenfalls stark

[1]) Vgl. z. B. *Leon Blum:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. 15 (1900). — *A. Ellinger* Zeitschr. f. Biol. **15**. 201 (1896). — *Maly: Pflügers* Archiv. **9**. 585 (1874). — *Plósz* und *Gyergyai: Pflügers* Archiv. **10**. 536 (1875).

[2]) *O. Loewi:* Arch. f. experim. Path. und Pharmak. **48**. 303 (1902). — Vgl. ferner *V. Henriques* und *Hansen:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**. 417 (1905); **48**. 383 (1906); **49**. 113 (1906). — *V. Henriques:* Ebenda. **54**. 406 (1908); **60**. 105 (1909). — *G. Buglia.* Zeitschr. f. Biol. **57**. 365 (1912). — Vgl. auch *H. Lüthje: Pflügers* Arch. **113**. 547 (1906).

[3]) Vgl. z. B. *Emil Abderhalden* und *Paul Hirsch:* Zeitschr. f. physiol. Chem 80 136 (1912). — *Karl Thomas:* Archiv. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 249 (1910).

beeinflußt werden, d. h. durch eine ganze Reihe von Maßnahmen kann wenigstens für einige Zeit der Stickstoffstoffwechsel ganz wesentlich beeinflußt werden.[1])

Eine eindeutige Beweisführung für die Annahme einer Synthese von Eiweiß im tierischen Organismus aus Aminosäuren war erst möglich, nachdem Methoden bekannt geworden waren, die eine genaue Analyse desjenigen Produktes zuließen, das verfüttert werden sollte. Es zeigte sich nämlich, daß die Biuretreaktion eines Eiweißabbaugemisches negativ ausfallen kann, trotzdem der Abbau noch lange nicht ein vollständiger ist.[2]) Jetzt können wir den Abbau eines Proteins — er wird zu Fütterungsversuchen zumeist mit Fermenten herbeigeführt — leicht kontrollieren, indem wir z. B. die freien Amino- bzw. Karboxylgruppen bestimmen. Finden wir, nachdem das Verdauungsprodukt mit rauchender Salzsäure gekocht worden ist, daß keine Vermehrung der betreffenden Gruppen eintritt, dann wissen wir, daß keine hydrolysierbaren, polypeptidartigen Verbindungen mehr zugegen sind. Ferner können wir die einzelnen Aminosäuren vor und nach erfolgter Hydrolyse mit Säuren bestimmen. Es sind übrigens auch Versuche mit Produkten ausgeführt worden, die durch Kochen mit Säuren aus Eiweiß bereitet worden waren. Man muß hierbei die Hydrolyse sehr vorsichtig und ganz allmählich herbeiführen, weil sonst einzelne Aminosäuren — insbesondere das Tryptophan — verändert werden.

Es sind zahlreiche Versuche mit verdauten Proteinen, die nur noch aus Aminosäuren bestanden, ausgeführt worden.[3]) Als Versuchstier diente der Hund. Es gelang, nicht nur Stickstoffgleichgewicht zu erzielen, sondern auch Zurückhaltung von Stickstoff zu erhalten. Die Untersuchungen sind zum Teil an erwachsenen, zum Teil an wachsenden Tieren ausgeführt worden. Ferner wurden auch solche verwendet, die lange Zeit gehungert und infolgedessen einen großen Verlust an Körpergewicht erlitten hatten. Es gelang, wachsende und ausgehungerte Tiere zu ganz beträchtlichen Zunahmen des Körpergewichtes zu veranlassen, wenn die Nahrung auch nicht die Spur von Eiweißstoffen, Peptonen oder Polypeptiden enthielt, sondern ausschließlich aus Aminosäuren bestand. Da erstens bei vielen dieser Versuche eine bedeutende Zunahme an Körpergewicht stattgefunden hat, und die Versuche zum Teil mehrere Wochen umfaßten, so ist eindeutig bewiesen, daß der tierische Organismus Eiweiß aus Aminosäuren bilden kann.

---

[1]) *E. Grafe, V. Schläpfer, K. Turban* und *H. Wintz:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 1 (1912); **78**. 485 (1912); **83**. 25 (1913); **84**. 69 (1913); **86**. 283 (1913). — *Ernst Peschek:* Biochem. Zeitschr. **45**. 243 (1912); **52**. 275 (1913). — *Emil Abderhalden, Paul Hirsch* und *Arno Ed. Lampé:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**. 1 (1912); **80**. 136, 160 (1912); **81**. 323 (1912); **82**. 1, 21 (1912). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **96**. 1 (1915). — *Hans Gessler:* Ebenda. **109**. 280 (1920).

[2]) *E. Abderhalden* und *O. Prym:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 320 (1907).

[3]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona, Berthold Oppler, E. S. London, Josef Olinger, Emil Messner, Heinrich Windrath, Franz Frank, Alfred Schittenhelm, Oskar Frank, Fidel Glamser, Akikazu Suwa:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 528 (1904); **44**. 198 (1905); **47**. 397 (1906); **51**. 226 (1907); **52**. 507 (1907); **54**. 80 (1907); **57**, 74, 348 (1908); **59**. 35 (1909); **61**. 194 (1909); **63**. 158 (1910); **65**. 285 (1910); **67**. 405 (1910); **68**. 416 (1910); **76** 22 (1912); **83**. 444 (1913).

Es seien einige der wichtigsten Ergebnisse der Fütterungsversuche mit vollständig abgebautem Eiweiß mitgeteilt. Gleichzeitig sei bemerkt, daß auch die Kohlehydrate, Fette, Phosphatide und die Nukleoproteide in abgebautem Zustande zugegen waren. Ferner waren die anorganischen Stoffe aus ihren Bindungen herausgelöst.

Ein junger Hund erhielt während drei Wochen vollständig abgebautes Pferdefleisch. Er nahm 310 *g* an Körpergewicht zu. Ein Dachshund hungerte 17 Tage. Er verlor 1700 *g* an Körpergewicht. Nach Verfütterung von vollständig abgebautem Fleisch wurde der Gewichtsverlust wieder ausgeglichen. Ein weiteres Versuchstier behielt sein Körpergewicht bei, als es 36 Tage ausschließlich die gleiche Nahrung erhielt.

Schließlich sind langfristige Versuche mit vollständig abgebautem Eiweiß, bzw. Fleisch ausgeführt worden. Die Kohlehydrate waren durch Traubenzucker, die Fette durch ein Gemisch von Glyzerin und Palmitin-, Stearin- und Ölsäure und die Nukleinsäuren durch ihre Bausteine vertreten. Ferner wurden die anorganischen Nahrungsstoffe in Form von Knochenasche verabreicht. Das Versuchstier erhielt somit ausschließlich die Bausteine der Nahrungsstoffe. Drei derartige Versuche dauerten 74 Tage. Das Körpergewicht hatte bei den beiden jungen Tieren beträchtlich zugenommen (1200 und 1000 *g*). Schließlich ist auch versucht worden, das vollständig abgebaute Eiweiß durch eine Mischung von reinen Aminosäuren zu ersetzen. Es gelang auch, damit annähernd Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, doch sind die einzelnen Versuche nicht sehr lange durchgeführt worden (8 und 7 Tage). Schließlich wurde ein Hund 100 Tage lang ausschließlich mit abgebautem Fleisch ernährt. Dem Versuche war eine Hungerperiode von 23 Tagen vorausgegangen. Das Versuchstier hatte 6700 *g* an Körpergewicht verloren. Am Schlusse des 100tägigen Versuches war das Körpergewicht um 9900 *g* gestiegen.

Aus den eindeutigen Ergebnissen der Fütterungsversuche an Hunden ergibt sich, daß diese Tiere sämtliche Zellbestandteile synthetisch bereiten können, wenn ihnen die Bausteine der einzelnen Nahrungsstoffe zur Verfügung stehen. Diese Beobachtung zwingt uns, die bisherige Definition der Nahrungsstoffe zu ändern. Bisher wurden als organische Nahrungsstoffe Kohlehydrate, Fette und Eiweißstoffe bezeichnet. Jetzt wissen wir, daß jede einzelne Gruppe durch den Zusatz „oder ihre Bausteine“ ergänzt werden muß. Es ist nicht nötig, daß wir in unserer Nahrung Eiweißstoffe aufnehmen, es genügt, wenn ihre Bausteine, die Aminosäuren, zugegen sind.

Mit der Feststellung, daß es gelingt, den tierischen Organismus mit den Bausteinen der Nahrungsstoffe zu ernähren, ist ein Problem gelöst worden, das von jeher der Traum der Naturforscher war, nämlich dasjenige der künstlichen Gewinnung der Nahrungsstoffe.[1]) Da wir alle Bausteine der organischen Nahrungsstoffe synthetisch bereiten können, so

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 77. 22 (1912); Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. J. Springer, Berlin 1912.

sind wir auch imstande, die Nahrung im Laboratorium synthetisch zu bereiten. Allerdings erhalten wir zunächst die inaktiven Bausteine. Wir müßten sie noch in ihre optisch-aktiven Anteile zerlegen. Selbstverständlich handelt es sich nur um eine prinzipielle Lösung jenes wichtigen Problemes. Die Darstellung der einzelnen Bausteine würde viel zu teuer werden und außerdem einen großen Aufwand an Zeit und Arbeitskräften erfordern. Die Pflanze arbeitet viel billiger und vor allem auch viel zweckmäßiger. Dadurch, daß die chemische Forschung schon wiederholt bei der Bereitung von Farbstoffen, von Alkaloiden usw. der Pflanze erfolgreich Konkurrenz machte, hat sie mehr zur Lösung des Problems der Gewinnung von Nahrungsstoffen beigetragen, als sie wohl je durch die Synthese der einzelnen Bausteine leisten wird; denn dadurch, daß große Länderstrecken, die zum Anbau von Pflanzen verwendet werden, die Alkaloide, Farbstoffe usw. liefern, frei werden, wird Land zur Anpflanzung von Getreide, von Kartoffeln usw. zur Verfügung gestellt.

Die Lösung des Problems der künstlichen Darstellung der organischen Nahrungsstoffe erschien noch vor kurzem, in weiter Ferne zu liegen, glaubte man doch abwarten zu müssen, bis es dem Chemiker gelungen sei, die Struktur der Proteine, der Phosphatide und Nukleoproteide aufzuklären. Jetzt wissen wir, daß es ein ganz unnötiges Beginnen wäre, zusammengesetzte Nahrungsstoffe aufzubauen, weil sie ja doch vor ihrer Übernahme in die Gewebe im Magendarmkanal in weitgehender Weise zerlegt werden, und es wohl ganz ausgeschlossen ist, Verbindungen zu bereiten, die vom tierischen Organismus ohne Ab- und Umbau verwertet werden können.

Obwohl die mitgeteilten Beobachtungen genügen, um zu beweisen, daß eine Synthese der Nahrungsstoffe möglich ist, haben wir weitere Versuche unternommen, Mäuse und Ratten mit Bausteinen der zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffe durch längere Zeit hindurch zu ernähren, die fast alle synthetisch gewonnen worden waren. Dazu erhielten die Tiere die notwendigen Mineralstoffe und Wasser. Bei einem Teil der Versuche erfolgte außerdem noch ein Zusatz einer kleinen Menge von Material, wie Hefe, Kleie, Kohl usw., das Nutramine[1]) enthielt. Es gelang, während längerer Zeit Stickstoffgleichgewicht zu erzielen.[2])

Es ist selbstverständlich noch unentschieden, ob jede Tierart der gleich umfassenden Synthesen fähig ist. Wir wissen, daß manche Organismen Phosphatide synthetisch bereiten können, auch wenn die Bausteine nicht in der Nahrung enthalten sind.[3]) Es ist wohl möglich, daß anderen Tieren diese Fähigkeit abgeht. Im Prinzip dürften wohl alle tierischen Organismen mit den Bausteinen der Nahrungsstoffe auskommen. Versuche am Menschen zeigten, daß auch er vollständig abgebautes Eiweiß verwerten kann.[4])

---

[1]) Vgl. S. 77, 107.

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden: Pflügers* Archiv. **195**. 199 (1922).

[3]) Vgl. S. 298.

[4]) Vgl. *Emil Abderhalden, Franz Frank* und *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **63**. 215 (1909). — *Franz Frank* und *Alfred Schittenhelm:* Münchener med. Wochenschr. 58. Nr. 24 (1911).

Es fragt sich, ob es möglich ist, Tiere dauernd mit den Bausteinen der Nahrungsstoffe zu ernähren. Ferner ist die Frage zu entscheiden, ob vollständig abgebaute Nahrungsstoffe den nicht abgebauten völlig gleichwertig sind. Die erstere Frage ist deshalb schwer zu entscheiden, weil jede Art der Ernährung, wenn sie gleichartig ist, Schwierigkeiten bereitet. Die Versuchstiere verweigern schließlich die Nahrung. Ernährt man sie unter Zwang, dann antworten sie mit Erbrechen. Es scheint ferner, daß bei dauernder Ernährung mit vollständig abgebauten Nahrungsstoffen die Darmschleimhaut schließlich geschädigt wird. Allerdings treten nach unseren Erfahrungen derartige Erscheinungen erst nach monatelangem Füttern mit den Bausteinen der Nahrungsstoffe auf. Endlich greift hier das Problem bisher noch unbekannter, in sehr kleinen Mengen notwendiger Nahrungsstoffe ein. Wir kommen darauf noch eingehend zurück.

A priori sollte man erwarten, daß die Ernährung mit den Bausteinen der Nahrungsstoffe derjenigen mit den in der Natur vorkommenden zusammengesetzten Produkten nicht gleichwertig sein kann. Einmal umgehen wir dadurch, daß die Nahrungsstoffe außerhalb des Organismus vollständig gespalten werden, einen wichtigen Regulationsmechanismus im Darmkanal, nämlich den stufenweisen Abbau. Normalerweise bilden sich im Darmkanal die einfachsten Bausteine immer nur in Spuren. Stets folgt ihrer Bildung sofort die Resorption. Auf diese Weise wird verhindert, daß eine Überschwemmung des Organismus mit den im Darm entstehenden Abbaustufen eintritt. Es ist sehr überraschend, daß die vollständig abgebauten Nahrungsstoffe — wenigstens gilt dies für die Eiweißstoffe bzw. die aus ihnen gewinnbaren Aminosäuren — den nicht im abgebauten Zustande zugeführten Verbindungen gleichwertig zu sein scheinen.[1]) Einzelne Autoren fanden geringe Unterschiede[2]), doch dürften diese sicher zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß einzelne Bausteine im Verdauungsgemisch sekundär verändert waren. Wird nämlich die Verdauung nicht streng steril durchgeführt, dann kommt es immer zur Bildung von Aminen aus bestimmten Aminosäuren. Nimmt die Umwandlung von Aminosäuren einen größeren Umfang an, dann wird das ganze Gemisch entwertet, wenn eine unersetzbare Aminosäure von der Veränderung betroffen wird.

Die Feststellung, daß die zusammengesetzten Nahrungsstoffe durch ihre Bausteine ersetzbar sind, und ihre besondere Struktur von keiner Bedeutung für jenen Organismus ist, der sich mit ihnen ernähren will, sofern er das zusammengesetzte Produkt mittels seiner Fermente zerlegen kann, hat einem ganzen Heer von Fragestellungen eine sichere Grundlage gegeben. Zunächst können wir uns die Frage vorlegen, welche Bausteine der einzelnen Nahrungsstoffe unbedingt notwendig sind, und welche entbehrt werden können. Die einzelnen Versuche können dadurch zu eindeutigen gemacht werden, daß wir zunächst das vollständige Gemisch der Bausteine verfüttern, dann einen bestimmten Baustein ent-

[1]) Vgl. z. B. *C. Michaud:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **59**. 405 (1909). — *Franz Frank* und *Alfred Schittenhelm:* Ebenda. **70**. 98 (1910); **73**. 157 (1911). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **77**. 22 (1912).

[2]) Vgl. hierzu *E. Voit* und *J. Zisterer:* Zeitschr. f. Biol. **53**. 457 (1910).

fernen und schließlich den Versuch nach Zugabe des fortgenommenen Bausteines fortsetzen. Erweist sich ein bestimmter Baustein als unentbehrlich, d. h. ist das übrige Gemisch der Bausteine nicht mehr ausreichend, dann ergibt sich die Frage, ob nicht eine einfachere Abbaustufe der betreffenden Verbindung für sie eintreten kann. Auf diesem Wege ist es möglich, zu bestimmen, bei welcher Grenze die synthetischen Fähigkeiten jedes einzelnen tierischen Organismus ein Ende finden. So ist versucht worden Tyrosin durch p-Oxyphenylbrenztraubensäure plus Ammonsalz und Phenylalanin durch Phenylbrenztraubensäure plus Ammonsalz zu ersetzen. Auch die entspechenden Amine der genannten Aminosäuren wurden auf ihr Vermögen, für diese einzutreten, untersucht. Die Ergebnisse waren negativ. Diese Untersuchungen müssen weiter ausgebaut werden. Vielleicht waren die gewählten Versuchsbedingungen nicht die richtigen.

Die bisherigen Versuche haben ergeben, daß Glykokoll entbehrlich ist. Der tierische Organismus kann diese Aminosäure in großer Menge selbst bereiten. Kasein enthält kein Glykokoll. Dieses Protein reicht jedoch aus, um als einzige Eiweißverbindung bzw. in Form seiner Aminosäuren Stickstoffgleichgewicht herzustellen. Tyrosin und Phenylalanin[1]) sind unersetzbar. Dagegen können sich beide Aminosäuren gegenseitig vertreten.[2]) Prolin ist offenbar entbehrlich. Der tierische Organismus bildet diese Aminosäure vielleicht aus Glutaminsäure über die Pyrrolidonkarbonsäure.[3]) Nicht fehlen darf das Zystin[4]), dem eine wichtige Rolle beim Wachstum und bei den Oxydationsvorgängen in den Zellen zukommt. Auch Arginin, Lysin und Histidin sind nicht ersetzbar.[5]) Vielleicht können einzelne Monoaminosäuren der 6-Kohlenstoffreihe sich vertreten.[6]) Die Dikarbonsäuren Asparagin- und Glutaminsäure scheinen auch unentbehrliche Eiweißbausteine zu sein[6]).

Als eine unentbehrliche Aminosäure erwies sich ferner auch das Tryptophan.[7]) Ernährt man z. B. Hunde oder Ratten mit vollständig abgebautem Kasein, dann läßt sich mit einer bestimmten Menge Stickstoff Stickstoffgleichgewicht herstellen. Gibt man alle Aminosäuren des Kaseins im gleichen Mengenverhältnis ohne Tryptophan, dann genügt das Amino-

[1]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **76**. 1 (1915); *Pflüger*s Arch. **195**. 199 (1922).

[2]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **96**. 1 (1915); *Pflüger*s Archiv. **195**. 199. (1922). — *H. B. Lewis:* The of biol. Chemie. **31**. 363 (1917); **42**. 289 (1920). — *Carl O. Johns* und *A. J. Türks:* Ebenda. **41**. 379 (1920). — *Barnett Sure:* Ebenda. **50**. 103 (1922).

[3]) Vgl. S. 334.

[4]) Vgl. *Thomas B. Osborne* und *Leonh. B. Mendel:* The J. of biol. Chem. **25**. 1 (1916); **26**. 293 (1916). — *H. H. Mitchell:* Ebenda. **26**. 231 (1916). — *A. Akroyd* und *F. G. Hopkins:* Biochem. J. **10**. 551 (1916). — *Emil Abderhalden: Pflüger*s Archiv. 195. 199. (1922).

[5]) Vgl. *Emil Abderhalden: Pflüger*s Archiv. **195**. 199 (1922). — *G. J. Shiple* und *Carl P. Shernin* [Journ. of the American Chem. Soc. **44**. 618 (1922)] sind der Ansicht, daß der Mensch Glutamin aufbauen kann.

[6]) *Willkock* und *F. G. Hopkins:* Journ. of Physiol. **35**. 88 (1907). — *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **57**. 348 (1908); **77**. 22 (1912); **83**. 444 (1913). — Vgl. auch *Thomas B. Osborne* und *Leonh. B. Mendel:* The J. of biol. Chemie. **25**. 1 (1916).

[7]) Vgl. hiezu auch *H. B. Lewis* und *L. E. Root:* The of biol. Chem. **43**. 79 (1920).

säuregemisch nicht mehr. Es wird bedeutend mehr Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen wurde. Vielleicht gestattet diese Beobachtung festzustellen, wieviel Eiweiß der tierische Organismus täglich neu aufbaut. Es ist vermutet worden, daß das Tryptophan — und das Gleiche gilt auch für die übrigen unersetzbaren Aminosäuren — als solches im tierischen Organismus eine bedeutsame Rolle spielt und aus ihm ferner ein Produkt gebildet wird, das bei bestimmten Organfunktionen und vor allem für den normalen Ablauf des Zellstoffwechsels unentbehrlich ist. Gewiß ist die Störung des Stickstoffgleichgewichtes beim Fehlen des Tryptophans nicht nur nach dieser Richtung zu suchen. Es wäre sonst nicht recht einzusehen, weshalb die negative Stickstoffbilanz so rasch eintritt. Offenbar liegen die Verhältnisse, wie folgt. Der tierische Organismus, wenigstens gilt dies für die untersuchten Tierarten (Hund, Maus, Ratte), vermag nicht, Tryptophan synthetisch zu bilden. Fehlt nun diese Aminosäure in der Nahrung, so vermag er aus den übrigen Bausteinen kein Zelleiweiß zu bereiten, weil zum Aufbau der Gewebsproteine Tryptophan notwendig ist. Es sind dann in gewissem Sinne alle zugeführten Bausteine wertlos, wenn man sie nach ihrer Befähigung, Eiweiß zu bilden, beurteilt, und der Organismus nicht gerade ein Protein aufzubauen hat, an dessen Aufbau Tryptophan nicht beteiligt ist.

Fügt man dem Aminosäuregemisch, dem man Tryptophan entzogen hat, diese Aminosäure wieder hinzu, dann ist es wieder vollwertig. Es wird nun sehr interessant sein, festzustellen, ob einfachere Abbaustufen des Tryptophans für diese Verbindung eintreten können, d. h. es wird zu prüfen sein, welches Bruchstück dieser Aminosäure zu ihrer Synthese durch den tierischen Organismus noch genügt.

Es gibt nun Proteine, die, wie eine reiche Erfahrung gezeigt hat, als Nährmaterial nicht vollwertig sind. Dahin gehört z. B. die Gelatine. Sie genügt nicht, um den tierischen Organismus dauernd im Stickstoffgleichgewicht zu halten. Nun fehlt dem Leim das Tryptophan und auch das Tyrosin. Phenylalanin ist nur in geringen Mengen zugegen.[1]) Sollte das Fehlen der genannten beiden Aminosäuren die Ursache dafür sein, daß die Gelatine nicht vollwertig für die übrigen Eiweißstoffe eintreten kann? Es ist in der Tat gelungen, durch Zusatz der fehlenden Aminosäuren und Zugabe jener Bausteine, die in der Gelatine in nur geringen Mengen zugegen sind, vollständig abgebaute Gelatine für die Ernährung vollwertig zu machen.[2])

Fassen wir alle erwähnten Beobachtungen zusammen, dann ergibt sich, daß es gelingt, Eiweiß vollständig durch seine Bausteine zu ersetzen. Der tierische Organismus hat die Fähigkeit, aus Aminosäuren Eiweiß aufzubauen und auch die übrigen mit diesem oder seinen Abbauprodukten in Zusammenhang stehenden Funktionen mit den Bausteinen der Proteine zu bestreiten.

---

[1]) Die käufliche Gelatine enthält oft Tyrosin, weil ihr noch andere Proteine beigemengt sind. Darauf ist bei Stoffwechselversuchen nicht immer Rücksicht genommen worden.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Dimitrie Manoliu:* Zeitsch. f. physiol. Chemie. **65**. 336 (1910). *Emil Abderhalden:* Ebenda. **77**. 22 (1912). — Vgl. hierzu auch *M. Kauffmann; Pflügers* Archiv. **109**. 1 (1905). — *P. Rona* und *W. Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **50**. 263 (1907).

Man kann somit mittels Pepsin, Trypsin und Erepsin Eiweiß außerhalb des tierischen Organismus vollständig abbauen und damit in gewissem Sinne der ganzen Verdauung vorgreifen. Die verabreichten Abbauprodukte werden resorbiert und gerade so gut verwertet, wie wenn Eiweiß in den Magendarmkanal eingeführt worden wäre.

Darf man aus diesen Tatsachen den Schluß ziehen, daß die Proteine im Darmkanal vollständig bis zu den Aminosäuren abgebaut werden, und nur diese einfachsten Bausteine zur Resorption gelangen? Wir müssen das verneinen. Eine solche Schlußfolgerung wäre nicht genügend gestützt. Unsere Fragestellung war: Gelingt es, Eiweiß vollständig durch Aminosäuren zu ersetzen? Diese Frage ist bejaht worden, d. h. der tierische Organismus versagt auch dann nicht, wenn er gezwungen wird, sich ausschließlich mit den einfachsten Bausteinen zu behelfen. Die weitere Frage ist nun die, ob der tierische Organismus auch unter normalen Verhältnissen die Proteine soweit abbaut. Wir sind damit wieder bei den schon früher erwähnten Schwierigkeiten angelangt. Sie haften jeder indirekten Beweisführung an. Wir können jedenfalls zum Ausdruck bringen, daß der Annahme einer vollständigen Zerlegung der Peptone zu Aminosäuren im Darmkanal insofern kein Hindernis entgegensteht, als der tierische Organismus seine Proteine aus Aminosäuren aufbauen kann und bei den übrigen mit dem Eiweiß bzw. seinen Abkömmlingen zusammenhängenden Vorgängen wohl fast ausnahmslos von diesen ausgeht.

Die Annahme, daß der Abbau der Proteine im Darmkanal wenigstens soweit führen muß, bis jeder einzelnen Eiweißart ihre besondere Struktur genommen ist, hat eine sehr große Stütze durch biologische Experimente erhalten.[1]) Führen wir einen Eiweißkörper direkt in die Blutbahn oder ganz allgemein parenteral ein, dann ergeben sich Erscheinungen, die man nicht beobachtet, wenn das Protein per os gegeben wird und der Verdauung unterliegt. Wir haben bereits früher die Präzipitinbildung und das Auftreten einer Sensibilisierung (Anaphylaxie) erwähnt.[2]) Ferner beobachten wir regelmäßig das Auftreten von Fermenten im Blutplasma, die Eiweiß abbauen können, sobald nicht umgebautes Eiweiß direkt in die Blutbahn gelangt.[3]) Diese Feststellung ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie uns eine Erklärung dafür abgibt, daß der tierische Organismus auch parenteral zugeführte Eiweißstoffe verwerten kann.[4]) Er holt in der Blutbahn den Abbau

[1]) Schon *Hamburger* (Arteigenheit und Assimilation. Franz Deuticke, Leipzig und Wien 1903) hat aus den vorliegenden Erfahrungen der eigenartigen Reaktionen des Organismus, sobald ihm Proteine parenteral zugeführt werden, den Schluß gezogen, daß die Verdauung den genannten Zweck hat. — Vgl. auch *Ludimar Hermann:* Ein Beitrag zum Verständnis der Verdauung und Ernährung. Antrittsvorlesung 25. Nov. 1868. Meyer und Zeller. Zürich 1869. — *Huppert:* Über die Erhaltung der Arteigenschaften. Joseph Koch. Prag 1896. — *Emil Abderhalden:* Der Artenbegriff und die Artenkonstanz auf biologisch-chemischer Grundlage. Naturwiss. Rundschau. **19**. Nr. 44 (1914).

[2]) Vgl. S. 402.

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer. Berlin 1914. Hier findet sich die ganze Literatur.

[4]) Vgl. hierzu *Carl Oppenheimer: Hofmeisters* Beiträge. **4**. 263 (1903). — *U. Friedemann* und *R. Isaac:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **1**. 513 (1905). — *Felix Lommel:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 58. 50 (1907). — *Ernst Heilner:* Zeitschr. f. Biol. **50**.

nach und verwendet dann die Abbaustufen. Ferner zeigen viele Peptone direkt giftige Eigenschaften, wenn sie in die Blutbahn übergeführt werden. Manche sind allerdings wieder ganz ungiftig.[1]) Alle diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der Annahme, daß auch bei den Proteinen, genau so wie bei den Kohlehydraten und zum Teil auch bei den Fetten die Verdauung den Zweck hat, nicht nur die hochmolekularen, im kolloiden Zustand befindlichen Verbindungen abzubauen, bis diffundierbare Produkte entstanden sind, sondern darüber hinaus die spezifische Struktur der Nahrungseiweißstoffe zu zerstören. Es werden indifferente Abbaustufen gebildet, die dann von den Körperzellen zu den verschiedensten Zwecken verwendet werden können. Es ist noch unentschieden, ob als indifferentes Material für die Körperzellen nur Aminosäuren in Betracht kommen, oder aber auch aus mehreren Aminosäuren zusammengesetzte Verbindungen. Daß der Abbau im Darmkanal und vielleicht zum Teil erst in der Darmwand bis zu Aminosäuren führt, erscheint sehr wahrscheinlich. Einmal ist es bisher nicht geglückt, in den Geweben und vor allem nicht im Blute in einwandfreier Weise Produkte mit Peptoncharakter nachzuweisen, die sich mit Sicherheit auf von der Darmwand aufgenommene Verdauungsprodukte zurückführen lassen.[2]) Dagegen sind Aminosäuren, wie wir gleich erfahren werden, zugegen. Für die Annahme eines sehr weitgehenden Abbaus der Eiweißkörper im Magendarmkanal sprechen, es sei dies hier nochmals hervorgehoben, die folgenden Momente. Einmal ist der Magendarmtraktus mit Fermenten ausgerüstet, die einen raschen und vollständigen Abbau der Proteine ermöglichen. Ferner findet man im Darminhalt alle Aminosäuren und vor allem auch jene, die erfahrungsgemäß erst frei werden, wenn schon der größte Teil der übrigen Aminosäuren in Freiheit gesetzt ist. Endlich ist bewiesen, daß der tierische Organismus nach Verfütterung eines Aminosäuregemisches, das alle unentbehrlichen Bausteine der Proteine enthält, gerade so gut alle mit dem Eiweißstoffwechsel in Zusammenhang stehenden Vorgänge bestreiten kann, wie wenn Eiweiß verabreicht wird. Schließlich sind die Aminosäuren jene Abbaustufen der Proteine, von denen alle weiteren Fäden des Stoffwechsels ausgehen, und bei denen sie auch zusammenlaufen. Ob nun die Zerlegung der

26 (1907). — *Leonor Michaelis* und *Peter Rona: Pflügers* Archiv. **121**. 163 (1908); **123**. 406 (1908); **124**. 578 (1908). — *W. Cramer:* Journ. of Physiol. **37**. 146 (1908). — *Harold Ringle* und *W. Cramer:* Ebenda **37**. 157 (1908). — *E. Abderhalden* und *E. S. London:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 339 (1909). — *Kornel v. Körösy:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 68 (1909); **69**. 313 (1910). — *Sigmund v. Somogyi:* Ebenda. **71**. 125 (1911). — *E. Heilner:* Zeitschr. f. Biologie. **50**. 26 (1907).

[1]) Vgl. z. B. *Edgar Zunz:* Archiv. internat. de Physiol **11**. 37 (1911). — *A. Schittenhelm* und *W. Weichardt:* Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experim. Therapie. **14**. 609 (1612). — *E. Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 315 (1912).

[2]) Vgl. hierzu *R. Neumeister:* Zeitschr. f. Biologie. **24**. 272 (1888). — *Gustav Embden* und *Fr. Knoop: Hofmeisters* Beitr. **3**. 120 (1902). — *P. Morawitz* und *R. Dietschy:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **54**. 88 (1905). — *Emil Abderhalden* und *Carl Oppenheimer:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 153 (1904). — *Emil Abderhalden, Casimir Funk* und *E. S. London:* Ebenda. **51**. 269 (1907). — *E. Freund:* Biochem. Zeitschr. **7**. 361 (1908). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **8**. 368 (1908). — Neuere Versuche ergaben stets die Abwesenheit von Peptonen im Blutplasma.

Peptone in Aminosäuren quantitativ im Darmkanal selbst erfolgt oder erst in der Darmwand oder sonstwo vollendet wird, ist im Prinzip natürlich gleichgültig.

Dadurch daß unter normalen Verhältnissen stets nur Abbaustufen des Eiweißes in die Blutbahn und zu den Körperzellen gelangen, die in nichts mehr in ihrer Struktur an diejenige des Ausgangsmateriales erinnern, wird verhindert, daß den Körperzellen beständig ganz verschiedenartige und immer wieder wechselnde Aufgaben gestellt werden. Sie erleben keine Überraschungen und sind in weitgehendem Maße von der Art der aufgenommenen Nahrung unabhängig. Es kommt nur darauf an, daß alle Bausteine des Eiweißes, die der Organismus nicht selbst bereiten kann, zur Stelle sind und jede einzelne der unentbehrlichen Aminosäuren auch in genügender Menge sich findet. Man kann sich wohl vorstellen, daß eine Aminosäure, die vom Organismus nicht synthetisch bereitet werden kann, ausschlaggebend für die Verwertbarkeit der übrigen Eiweißabbaustufen wird, wenn es sich darum handelt, Proteine aufzubauen. Die im Minimum vorhandene Aminosäure würde für die Verwendbarkeit aller übrigen bestimmend sein. Ein Aminosäuregemisch, das in seiner Zusammensetzung den in der größten Menge vorhandenen Proteinen der Gewebe am nächsten steht, müßte für den Eiweißaufbau die beste Ausnützung bieten.[1]) Es läßt sich jedoch kaum für alle Fälle eine bestimmte Regel aufstellen, weil ohne Zweifel die Aminosäuren im tierischen Organismus mancherlei Aufgaben zu erfüllen haben, und viele Beziehungen zu anderen Verbindungen angebahnt werden. Ferner wird es von Fall zu Fall darauf ankommen, welche Proteine gerade aufgebaut werden soll.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß man den Durchtritt von Eiweiß und von höhermolekularen Abbaustufen, die noch den Charakter des Ausgangsmateriales tragen, durch die Darmwand erzwingen kann, wenn man namentlich genuine, an und für sich schwer angreifbare Proteine, wie Plasma- bzw. Serumeiweißkörper, Hühnereiweiß usw., in großer Menge per os zuführt. In diesem Falle erhält man alle Erscheinungen, die auch bei parenteraler Zufuhr zu beobachten sind. Vielleicht beruhen manche nach Genuß bestimmter Nahrungsmittel bei bestimmten Personen auftretende Erscheinungen, wie z. B. die Urtikaria, auf dem Durchtritt noch ungenügend zerlegter Produkte. Vielleicht fehlt ein Ferment, das den Abbau vollendet, oder es handelt sich um sonst eine Störung bei der Verdauung oder Resorption.

[1]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden:* Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdauungskrankh. **5**. 647 (1904). — *L. Michaud:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**. 405 (1909). — *Franz Frank* und *Alfred Schittenhelm:* Ebenda. **73**. 157 (1911). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **77**. 27 (1912); **96**. 1 (1915).

Vorlesung XXV.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

9.

Verhalten der Aminosäuren im Darmkanal. Die Wirkung der Darmflora.

Als wesentlichstes Ergebnis der Studien über das Verhalten der Proteine im Magendarmkanal haben wir kennen gelernt, daß ein weitgehender Abbau einsetzt, der zu Peptonen und Aminosäuren führt. Es wird das Nahrungseiweiß, das in irgend einer Zellart eine besondere Funktion erfüllt und dementsprechend auch eine besondere Zusammensetzung und Struktur hat, mindestens so weit zerlegt, bis alle Anklänge an die ursprüngliche Eigenart des Moleküls verschwunden sind. Vieles spricht dafür, daß der Abbau der Eiweißstoffe und Peptone vollständig bis zu Aminosäuren führt, bevor die Körperzellen mit ihren Vorgängen einsetzen. Ob nun dieser vollständige Abbau im Darmkanal selbst oder in der Darmwand und vielleicht zum Teil erst in der Leber oder den einzelnen Geweben erfolgt, ist schwer zu entscheiden.

Bevor wir auf die Frage eingehen, welchen Weg die Eiweißabbauprodukte einschlagen, um zu den einzelnen Körperzellen zu gelangen und in welcher Form dieser Transport erfolgt, müssen wir noch der Tätigkeit der Darmflora gedenken. Wir haben bei den Kohlenhydraten und Fetten schon bemerkt, daß immer ein Teil der zugeführten Nahrungsstoffe von den im Darmkanal anwesenden Bakterien verwendet und dabei umgewandelt wird. Einmal bauen diese Lebewesen ihren Zelleib aus der zugeführten Nahrung auf. Sie wachsen, d. h. sie vermehren sich. Außerdem brauchen auch sie Energie, und ferner formen sie Sekretstoffe, Fermente usw. aus den zur Verfügung stehenden Materialien. Es treten je nach der Zellart besondere Formen des Abbaus der Proteine auf. Manche dieser Mikroorganismen werden die Peptone direkt angreifen können, andere benützen die Aminosäuren, und wieder andere sind auf Ammoniak als erstes Ausgangsmaterial angewiesen. Sie können dieses vielleicht nicht in allen Fällen selbst aus Aminosäuren bereiten. Der Abbau der Eiweißabbaustufen wird, wie Versuche im Reagenzglas bewiesen haben, durch die Menge und Art der übrigen zur Verfügung stehenden Nahrungsstoffe nicht unerheblich beeinflußt. Ohne Zweifel arbeiten sich die einzelnen Bakterienformen gegenseitig vor, d. h. die eine Art bildet Abbaustufen, die von einer anderen weiter verwertet werden können.

Oft ist die Existenz der einen Organismenart an diejenige einer anderen geknüpft. Es kommt jedoch sicher auch vor, daß eine Bakterienart Produkte erzeugt, die einer anderen schädlich sind. Ein heftiger Kampf ums Dasein entbrennt. Immer mehr überwuchern bestimmte Mikroorganismenarten, während andere zurückgedrängt werden. Auch die Art des „Nährbodens", d. h. der Gehalt des Chymus an einzelnen Bestandteilen hat einen großen Einfluß auf die Art der Zusammensetzung der Darmflora. Bald findet die eine Art von Mikroorganismen besonders günstige Verhältnisse zum Wachstum, bald eine andere. Geringfügige Änderungen in den augenblicklichen Bedingungen können die Art des Abbaus der Aminosäuren stark beeinflussen. So wird die Gegenwart von Sauerstoff die aëroben Bakterien in ihrer Wirkung unterstützen, während die anaëroben ungünstiger gestellt sind. Ist der Sauerstoff aufgebraucht, dann finden wir im Darminhalt Produkte, die vornehmlich der Tätigkeit der anaëroben Bakterien entstammen. Von diesen Gesichtspunkten aus ist es verständlich, daß die Darmflora mit der Art der Zusammensetzung der Nahrung und den durch sie geschaffenen Bedingungen wechseln kann. Hierauf beruht unzweifelhaft ein großer Teil des Erfolges einer bestimmten Diät. Sie muß allerdings über eine lange Zeit hinaus innegehalten werden, soll ein wirklicher Florawechsel eintreten. Es handelt sich bei den am Abbau der Aminosäuren beteiligten Bakterien zum größten Teil um anaërobe.[1]) Vor allem kommt der Bacillus putrificus in Betracht. Die gleichzeitig vorhandenen aëroben Mikroorganismen, insbesondere das Bacterium coli und lactis aërogenes, unterstützen die Tätigkeit der ersteren durch Wegnahme von Sauerstoff. Es unterliegt keinem Zweifel, daß jedoch die aëroben Bakterien manche Abbaustufe aus Aminosäuren bereiten können, die auch von den anaëroben hervorgebracht werden. Im allgemeinen sind jedoch die von den einzelnen Bakterienarten gebildeten Abbaustufen für diese charakteristisch. Ferner ist erwiesen, daß manche dieser Abbauprodukte auch von den Zellen der hochorganisierten Tiere gebildet werden. Es sind keine durchgreifenden Unterschiede im Zellstoffwechsel der verschiedenartigsten Organismen vorhanden.

Es ist von Interesse, daß der Darm des Neugeborenen keine Bakterien enthält. Sein erstes Ausscheidungsprodukt, das sog. Mekonium, ist ganz steril. Erst allmählich dringen verschiedenartige Lebewesen mit der Nahrung in unseren Verdauungstraktus ein. Man sollte erwarten, daß sie besonders in den Anfangsteilen des Darmkanales, in der Mundhöhle und im Magen lebhaft wachsen. Das ist jedoch nicht der Fall. Es finden sich besondere Einrichtungen, die der Entwicklung der Bakterien nicht günstig sind. Zunächst wird durch den reichen Zutritt von Luft die Entwicklung der anaëroben Bakterien ganz unterdrückt. Außerdem verweilen die Nahrungsstoffe unter normalen Verhältnissen insbesondere in der Mundhöhle nur kurze Zeit. Nur dann, wenn die Zähne Unebenheiten und

[1]) Vgl. u. a. *Escherich:* Die Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886. — *A. Macfaydn, M. Nencki* und *N. Sieber:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **28**. 311 (1891). — *Bienstock:* Zeitschr. f. klin. Med. **7**. 1 (1884); Arch. f. Hygiene. **36**. 355 (1899); **39**. 390 (1900); Ann. d. l'Institut Pasteur. **17**. 850 (1903); **20**. 407 (1906). — *Rolly:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 43 1733 (1906). — Vgl. auch *D. Gerhardt:* Über Darmfäulnis. Ergebnisse d. Physiol. **3**. I. 107 (1904). — *A. Ellinger:* Die Chemie der Eiweißfäulnis. Ebenda. **6**. 29. (1907). — Vgl. auch *P. B. Cannon:* Journ. of infect. disease **29**. 369 (1921).

vor allem kariöse Stellen aufweisen, können Speisereste liegen bleiben, die dann der Zersetzung durch Mikroorganismen anheimfallen.

Eine sehr große Rolle in der Einschränkung der Bakterientätigkeit ist ferner der Salzsäure des Magens zugeschrieben worden, und lange Zeit galt diese Funktion als ihre vornehmste Aufgabe. Der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure genügt, wie *N. Sieber*[1]) nachgewiesen hat, um die Entwicklung der Bakterien zu verhindern. Schon *Spallanzani*[2]) war diese Eigenschaft des Magensaftes bekannt. Er stellte fest, daß bei einer Schlange, die eine Eidechse verschluckt hatte, die im Mageninhalt befindlichen Verdauungsprodukte nach 16 Tagen noch keinen Fäulnisgeruch zeigten. Auch fand er, daß die Fäulniserscheinungen zurücktraten, wenn er Tieren faules Fleisch in den Magen einführte. Es ging auch der vorhandene Fäulnisgeruch verloren. Doch darf man nicht erwarten, daß die Wirkung der Salzsäure sich in allen Fällen in gleicher Weise äußert oder sich gar quantitative Unterschiede in der Bildung jener Produkte aus Aminosäuren ergeben, die durch die Tätigkeit der anaëroben Bakterien bedingt sind. Die im Darmkanal sich abspielenden Vorgänge sind viel zu komplizierter Natur, als daß man derartig einfache Beziehungen erwarten darf. Es ist die Frage des Einflusses der Salzsäure auf den Abbau von Aminosäuren durch die Darmbakterien insbesondere an Hand von pathologischen Vorgängen verfolgt worden. Wir kennen Zustände, bei denen es zu einer Überproduktion von Salzsäure — Hypersekretion — kommt. In anderen Fällen ist im Gegenteil die Menge der sezernierten Salzsäure herabgesetzt — Hyposekretion. Man hat nun erwartet, daß diese Zustände die Menge und Art der durch die Darmflora gebildeten, bestimmten Aminosäuren entstammenden Abbauprodukte beeinflussen würden. Es war dies jedoch nur zum Teil der Fall. In manchen Fällen fand man selbst bei einem vermehrten Salzsäuregehalt des Magensaftes keine Verminderung jener Abbaustufen. Umgekehrt folgte der Verminderung der Menge der sezernierten Salzsäure nicht immer eine Zunahme jener Produkte. Ja, man hat festgestellt, daß bei völligem Fehlen des Magens die Bakterien durchaus nicht größere Wirkungen als sonst zu entfalten brauchen.

Wir wollen einige Gründe angeben, weshalb sich die Wirkung der Salzsäure nicht unmittelbar zu offenbaren braucht. Beginnen wir mit dem letzten der erwähnten Fälle. Fehlt der Magen, dann gelangt die Speise direkt in den Darm. Gleichzeitig mit ihr wird immer auch Luft aufgenommen. Ihre Bestandteile — N, O, CO_2 — werden normalerweise wohl zum größten Teil oder auch vollständig im Magen resorbiert. Es ist dies auch der Grund, weshalb im Magen insbesondere die aëroben Bakterien zur Entwicklung gelangen, falls nicht die vorhandene Salzsäure ihre Entwicklung ausschließt. Sie selbst bilden unter den gegebenen Bedingungen keine jener Produkte, die für die anaëroben Bakterien des Darmkanales typisch sind. Sie halten sich hauptsächlich an die Kohlehydrate, deren Gärung eine besonders lebhafte ist, wenn die freie Salzsäure fehlt, wie das Auftreten von Buttersäure und Milchsäure zeigt. Die antiseptische Wirkung der Salzsäure ist somit mehr nach dieser Richtung zu suchen. Diese Be-

[1]) *Nadina Sieber:* Journ. f. prakt. Chem. **19**. 433 (1879).

[2]) *Spallanzani:* Expériences sur la digestion. Trad. par Senebier. Nouvelle édition. Genève 1784. Deutsch Leipzig 1875.

merkungen gelten auch für den Labmagen der Wiederkäuer. Daß in den drei zwischen Speiseröhre und Labmagen eingeschalteten, biologisch zum Teil zur Mundhöhle hinzuzurechnenden Magenabschnitten die Gärungsvorgänge eine bedeutsame Rolle spielen, haben wir bei der Besprechung der Verdauung der Kohlehydrate bereits erwähnt.[1]) Im Darm hindert vorhandene Luft die Wirkung der anaëroben Bakterien. Sie können schon deshalb bei fehlendem Magen nicht ohne weiteres aufkommen.

Die Salzsäure des Magens hat auch manche indirekte Wirkungen. Sie ist bei der Verdauung der Proteine beteiligt. Einmal aktiviert sie das Pepsin- und Chymosinzymogen und dann verändert sie die physikalische Beschaffenheit der Eiweißstoffe. Ferner hat die Salzsäure noch einen bedeutsamen Einfluß auf die Absonderung des Pankreassaftes. Sie wirkt als Reiz und gleichzeitig setzt sie sehr wahrscheinlich einen Stoff — Sekretin genannt — in Freiheit, der die Pankreasdrüse zur Abgabe ihres Sekretes anregt. Endlich müssen wir noch erwähnen, daß die Salzsäure bei der Regelung der Abgabe des Chymus von Seiten des Magens an den Darm beteiligt ist. Die saure Reaktion des den Magen verlassenden Sekretes löst einen Reflex aus, der bewirkt, daß der Pylorus sich schließt. Hat der Magensaft seine normale Zusammensetzung, dann werden die aufgenommenen Eiweißstoffe zum größten Teil und vielleicht ausschließlich in Form von Peptonen in den Darm übertreten. Dem Trypsin ist in weitgehendem Maße vorgearbeitet. Der weitere Abbau erfolgt nun sehr rasch. Außerdem gelangen immer nur geringe Chymusmengen auf einmal in den Darmkanal. Diese können rasch auf eine große Oberfläche ausgebreitet und in die zur Resorption notwendige Form gebracht werden. Durch die Aufnahme der Abbaustufen durch die Darmwand werden sie der Wirkung der Darmflora rasch entzogen.

Findet sich eine Hypersekretion, dann folgt bald einer Störung eine ganze Reihe anderer. Einmal wird die Entleerung des Magens beeinflußt. Der Pylorus öffnet sich offenbar erst dann wieder, wenn die in den Darm übergetretene Salzsäure zu einem großen Teil neutralisiert worden ist. Bei einem Zuviel an Salzsäure wird es länger als normalerweise dauern, bis der Pylorus sich wieder öffnen kann. Gleichzeitig wird durch die stark saure Reaktion im Anfangsteil des Darmes sicher die Wirkung der Fermente des Darm- und Pankreassaftes beeinflußt. Sie wirken bei schwach alkalischer bis neutraler Reaktion. Schließlich wird es darauf ankommen, in welchem Umfange die Neutralisation der in den Darm gelangten Säure erfolgt. Gelangt sie bis in die tiefen Darmabschnitte, dann wird den Bakterien die Wirkung zum großen Teil sehr beschränkt sein. Ist dagegen die Salzsäure schon in den obersten Teilen des Darmkanals zum größten Teil gebunden worden, dann kann selbst bei einer hochgradigen Mehrabgabe von Salzsäure die Darmflora sich außerordentlich stark entfalten. Man darf sich nicht vorstellen, daß die saure Reaktion allein schon genügt, um die Wirkung der Darmflora einzuschränken, bzw. ganz aufzuheben. Es gehört eine gewisse Konzentration von H-Ionen dazu.

Bei einer verminderten Salzsäurebildung können sich ebenfalls sekundär alle möglichen Störungen und Folgeerscheinungen anschließen. Die Entleerung des Magens kann eine beschleunigte sein, weil der in den Darm

[1]) Vgl. z. B. *v. Tabora:* Deutsches Arch. f. klin. Med. 87. 254 (1908).

übertretende Chymus bald in genügender Weise neutralisiert ist. Dadurch kann der weitere Abbau im Darmkanal beeinflußt werden. Einerseits ist er dadurch begünstigt, daß die Reaktion eine für die Wirkung der Darm- und Pankreasfermente günstige ist. Zugleich werden jedoch ohne Zweifel weniger tief abgebaute Produkte in den Darm übergeführt, weil der Magen sich zu rasch entleert und außerdem die Eiweißverdauung durch die ungenügende Menge der Salzsäure beschränkt ist.

Viele dieser Überlegungen sind theoretischer Natur. Wir wissen, daß der tierische Organismus sich dann, wenn irgend eine Funktion beeinträchtigt ist, oft in erstaunlicher Weise den neuen Verhältnissen anpaßt. Eine Hyperazidität des Magensaftes braucht nicht eine langsame Entleerung des Magens zur Folge zu haben und umgekehrt eine Hypoazidität nicht eine rasche. Es können sich Vorgänge herausbilden, die auf lange Zeit hinaus einen annähernd normalen Ablauf der Verdauung gewährleisten.

Schließlich darf bei der Frage nach der Beeinflussung der Darmflora durch die Salzsäure des Magens nie übersehen werden, daß auch die Art der Nahrung von großem Einfluß ist. Endlich ist von großer Bedeutung, daß die anaëroben Bakterien unter normalen Verhältnissen ihre Wirkung überhaupt nur im Dickdarm und vielleicht noch dem unmittelbar benachbarten Dünndarmabschnitt in größerem Umfange entfalten. Es wird sich von Fall zu Fall fragen, ein wie großer Teil jener Produkte in diese tiefen Teile des Darmkanales gelangen, aus denen die Darmflora typische Abbaustufen bilden kann. Die Raschheit der Resorption wird auch bestimmend auf die Menge der durch die Bakterien gebildeten Verbindungen sein. Diese wird wieder von der Schnelligkeit der Verdauung beeinflußt. Es spielen somit sehr viele Momente bei der Bildung von bakteriellen Stoffwechselprodukten aus bestimmten Aminosäuren mit.

Auch der Galle ist immer wieder eine die Darmflora beschränkende Wirkung zugeschrieben worden. Man beobachtet nämlich, daß oft bei verhindertem Zufluß der Galle zum Darm der Kot auffallend stark riecht. Ferner hat man wiederholt, jedoch nicht immer, bei Ikterus — einem Symptomenkomplex, der dann eintritt, wenn durch irgend welche Ursachen der Abfluß der Galle nach dem Darm behindert ist — ein Ansteigen jener Produkte, wie Indoxyl, Kresol, Phenol beobachtet, die sich auf den Abbau bestimmter Aminosäuren durch Mikroorganismen zurückführen lassen. Oft fehlt jedoch diese Vermehrung auch. Nun wachsen auf der Galle die verschiedenartigsten Bakterien ganz vorzüglich. Sie bilden unter geeigneten Bedingungen auch bei Anwesenheit von viel Galle Indol, Kresol, Phenol usw. Das Sekret der Leber kann somit die Wirkung der Darmflora kaum wesentlich beeinflussen. Die Bedeutung der Galle ist vielmehr eine indirekte. Sie ist, wie wir bereits erfahren haben, in hervorragender Weise an der Verdauung der Fette und der Resorption der gebildeten Spaltprodukte beteiligt. Die Galle aktiviert mittels der in ihr enthaltenen Gallensäuren die Vorstufe der Lipase, ferner ist sie ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für Fettsäuren und Seifen. Setzt nun der Zufluß der Galle zum Darme aus, dann ist die Verdauung der Fette sehr stark eingeschränkt. Sie bleiben zum großen Teil unzerlegt im Darme liegen und erscheinen in den Fäzes. Gleichzeitig ist auch der Abbau der Proteine und Peptone beeinträchtigt. Die Fette umhüllen nämlich Nahrungsstoffe und verhindern den Fermenten dadurch rein mechanisch den Angriff. Es

gelangen viel ungespaltene und vor allem unresorbierte Produkte in die tieferen Abschnitte des Darmkanals. Den Darmbakterien wird somit beständig eine große Menge von Nahrungsstoffen zugeführt.

Eine in ihren Einzelheiten noch viel zu wenig erforschte Erscheinung ist die Beobachtung, daß bei Stauungen im Dünndarm der Gehalt des Harnes an Indol, Kresol usw. bedeutend ansteigt.[1]) Wir werden gleich erfahren, daß sehr wahrscheinlich die meisten der genannten Produkte ausschließlich im Darmkanal entstehen und nicht in den Geweben von den diese zusammensetzenden Zellen gebildet werden. Nur dann, wenn in solchen Bakterien sich ansiedeln, die jene Stoffwechselprodukte zu bilden vermögen, entstehen auch jenseits des Darmkanals Indol, Kresol usw. Es läßt sich eine bestehende Behinderung der Vorwärtsbewegung des Darminhaltes im Dünndarm aus dem Ansteigen des Gehaltes des Harnes an den genannten Produkten direkt feststellen. Findet sich das Hindernis im Dickdarm, dann tritt zunächst keine vermehrte Bildung von Indol und von Phenolen ein. Erst dann, wenn die Stauung auf den Dünndarm übergreift, tritt ein erhöhter Gehalt des Harnes an jenen Verbindungen auf. Diese Erscheinung ist wohl darauf zurückzuführen, daß im allgemeinen wenig Eiweißabbauprodukte in den Dickdarm gelangen. Sie werden vorher von der Dünndarmschleimhaut aufgenommen.

In besonders überzeugender Weise haben die Versuche von *Ellinger* und *Putz*[2]) bewiesen, daß Stauungen zur Vermehrung der spezifischen, auf bestimmte Aminosäuren zurückführbaren Abbauprodukte führen. Sie schnitten Hunden Stücke aus dem Darm aus und schalteten diese in umgekehrter Richtung wieder ein, so daß also das proximale Ende des ausgeschnittenen Darmstückes mit dem distalen Teil des gesamten Darmes in Verbindung trat und umgekehrt das distale Ende mit dem mit dem Magen in Verbindung gebliebenen Darmteil. Dieses Darmstück behält nun den ursprünglichen Verlauf der Peristaltik bei und verhindert die Weiterbeförderung des Chymus bzw. des Kotes, indem es der Tätigkeit des übrigen Darmes fortwährend entgegenarbeitet. Es trat je nach der Stelle, an der das Hindernis in der Weiterbeförderung des Chymus geschaffen wurde, verschieden rasch eine starke Vermehrung des Indogehaltes des Harnes auf.

Die Feststellung, daß auch dann, wenn das Hindernis in tiefen Dünndarmabschnitten sitzt, der Indolgehalt des Harnes bald ansteigt, beweist ohne Zweifel, daß die Resorption der Eiweißabbauprodukte sich nicht in so einfacher Weise vollzieht, wie es meistens dargestellt wird. Wenn die Aufnahme der Eiweißabbaustufen nur daran geknüpft wäre, daß aus Eiweiß diffundierbare Produkte entstehen, dann wäre es schwer verständlich, weshalb bei einer Stauung der Chymus so langsam aufgenommen wird. Man sollte erwarten, daß die Resorption einen Ausgleich schaffen würde. Offenbar werden die Eiweißabbauprodukte an ganz verschiedenen Stellen des Darmkanals abgebaut. Es genügt nicht, daß Peptone entstanden sind. Der Abbau muß ohne Zweifel weiter gehen. Die Bedingungen zu einem vollständigen Abbau sind nicht überall im Darmkanal gleich günstig. Haben sich die Abbaustufen an einer Stelle angehäuft und wird dadurch der Fermentwirkung Einhalt geboten, dann kann einmal die Resorption durch Weg-

[1]) *M. Jaffé: Virchows* Archiv. **70**. 72 (1877).
[2]) *Alexander Ellinger* u. *Wolfgang Prutz:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**. 399 (1903).

nahme einfacherer Abbaustufen regelnd eingreifen, es kann jedoch auch die Verteilung des Abbaugemisches auf verschiedene Teile des Darmrohres für den weiteren Abbau günstige Bedingungen schaffen. Eine exakte Analyse des Inhaltes der einzelnen Teile des gesamten Dünndarms wird sicher weitere Anhaltspunkte über den Grad des Abbaus der Proteine im Darmkanal und über die Bedeutung der einzelnen Darmfermente geben. Auf Grund der Reagenzglasversuche müßte man erwarten, daß bereits im Duodenum alles Tyrosin und Tryptophan abgespalten wird. In Wirklichkeit kann man oft auch im Ileum noch Peptone antreffen, die diese Aminosäuren gebunden enthalten.[1]) Manchmal fehlen solche Abbaustufen auch ganz. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die einzelnen Eiweißabbaustufen an verschiedenen Stellen des Darmkanales zur Aufnahme gelangen. Es liegt hier noch ein viel zu wenig berücksichtigtes Forschungsgebiet vor.

Im Anschluß an die Besprechung des Abbaus von Eiweißspaltprodukten durch die Darmflora sei kurz die Frage gestreift, ob die Bewohner unseres Darmes nicht auch die Verdauung der Proteine durch Abgabe von proteolytischen Fermenten unterstützen. Bis jetzt ließen sich noch keine eindeutigen Befunde erheben, die für eine Teilnahme der Bakterien am Eiweiß- und Peptonabbau sprechen. Wir dürfen jedoch aus Beobachtungen über die Einwirkung einzelner Bakterienarten und von Gemischen solcher den Schluß ziehen, daß manche der die Darmflora zusammensetzenden Mikroorganismen lebhaft Eiweiß und Peptone zerlegen können und auf diese Weise den Abbau der genannten Verbindungen fördern. Es kommen nicht nur jene Bakterien in Betracht, die Indol, Kresol usw. bilden, ja es ist wohl möglich, daß diese überhaupt nicht am Eiweißabbau beteiligt sind.

Schließlich wollen wir noch des interessanten Umstandes gedenken, daß wir beständig Lebewesen beherbergen, die fortwährend Stoffwechselprodukte liefern, die zum Teil für unsere Körperzellen durchaus nicht gleichgültig sind. Der Organismus muß ununterbrochen eingreifen, um diesen Verbindungen ihre schädigende Wirkung zu nehmen. Mancher Krankheitsvorgang dürfte auf chronische Vergiftung durch Stoffe zurückzuführen sein, die dauernd durch Bakterien gebildet und vielleicht nicht immer genügend entgiftet werden. Die Leber spielt diesen Produkten gegenüber eine bedeutungsvolle Rolle. Sie fängt sie ab, und verändert sie so, daß sie keinen Schaden mehr stiften können. Von Interesse ist auch, daß die Darmflora die Darmwand unter normalen Verhältnissen nicht durchdringt. Ja selbst bei Wunden braucht es durchaus nicht immer zu einer allgemeinen oder auch nur umfassenderen lokalen Infektion zu kommen. Sobald jedoch der Tod eintritt, beobachten wir, daß nunmehr die Insassen des Darmes rasch die Gewebe durchsetzen. In kurzer Zeit beginnen sie am Abbau der Zellsubstanzen teilzunehmen. Sie helfen mit, ihren Wirt, der Generationen von ihnen beherbergt hat, zu zerstören. Sie sind die ersten am Platze!

Unter normalen Verhältnissen bewirken die Mikroorganismen des Darmkanales keine Störungen. Sie werden zwar immer einen Teil der Nahrung verwenden, jedoch sind diese Mengen so gering, daß sie kaum in Betracht kommen. Außerdem wird sicher mancher Mikroorganismus innerhalb des Darmkanals zugrunde gehen und dann der Verdauung unter-

[1]) Eigene Beobachtungen.

liegen. In diesem Falle findet eine nachträgliche Verwertung der gebildeten Zellbestandteile statt. Man hat der Synthese von Eiweiß durch Mikroorganismen insbesondere beim Pflanzenfresser eine große Bedeutung zugesprochen. Man hat nämlich gefunden, daß die Zugabe von Amiden — Glutamin und Asparagin — zur Nahrung den Eiweißstoffwechsel insofern günstig beeinflussen kann, als herbivore Tiere dann mit weniger Eiweiß auskommen.[1]) Man kann somit einen Teil des Eiweißes in der Nahrung durch diese Amide ersetzen. Man hat nun daran gedacht, daß die insbesondere beim Pflanzenfresser in großen Mengen vorhandenen Bakterien aus den Säureamiden Eiweiß aufbauen und dieses dann nachträglich vom Wirte übernommen, d. h. nach erfolgter Verdauung resorbiert wird.[2]) In der Tat können zahlreiche Mikroorganismen aus Säureamiden Eiweiß aufbauen, während die Zellen des tierischen Organismus mit so wenigen Grundstoffen nicht auskommen. Die Mikroorganismen desaminieren ohne Zweifel die ihnen dargebotenen Aminosäuren und Säureamide und benutzen das freigewordene Ammoniak zur Synthese. Sie bilden das Kohlenstoffgerüst der einzelnen Aminosäuren, wie wir früher schon gesehen haben, wahrscheinlich aus Kohlehydraten und den Bausteinen der Fette. Die gegebene Erklärung der Wirkung der Säureamide auf die Ernährung der Herbivoren ist zurzeit nur eine Hypothese. Es gilt dies vor allem für den Umfang und die Bedeutung des ganzen Vorganges. Es liegen nämlich noch keine diesen Vorgang quantitativ belegenden Versuche vor. Es ist auch denkbar, daß aus den Säureamiden Aminosäuren — Glutaminsäure und Asparaginsäure — hervorgehen, welche die aus dem zugeführten Eiweiß entstandenen Bausteine in vorteilhafter Weise ergänzen. Schließlich muß auch daran gedacht werden, daß bestimmte Aminosäuren das Ausgangsmaterial zur Synthese wichtiger Sekretstoffe und sonstiger unentbehrlicher Verbindungen bilden. Wir werden z. B. erfahren, daß das Adrenalin, ein von den Nebennieren gebildeter Stoff, nahe Beziehungen zu Aminosäuren hat, und ferner werden wir im Blutfarbstoff eine Verbindung kennen lernen, die sich höchstwahrscheinlich aus solchen bildet. Endlich müssen wir stets mit der Tatsache rechnen, daß der tierische Organismus manche Aminosäure aus vorhandenen bilden kann. Ein sehr wichtiger Punkt bei der Beurteilung der Beteiligung mancher Verbindungen am Eiweißstoffwechsel ist der folgende. Wir wissen, daß aus Aminosäuren andere, für den Organismus wichtige Verbindungen hervorgehen können. Es sei z. B. an die Bildung von Zucker aus einzelnen Aminosäuren erinnert. Es braucht eine beim Abbau von Eiweiß entstandene Aminosäure jenseits des Darmes in gar keine Beziehungen zu Proteinen zu treten. Es kann der Resorption die Desaminierung sich anschließen und nunmehr die verbleibende Kohlen-

[1]) Vgl. zu diesem noch viel umstrittenen Problem: *Weiske:* Zeitschr. f. Biol. **17**. 415 (1881); **20**. 279 (1884). — *I. Munk: Virchows* Archiv. **94**. 436 (1883). — *Politis:* Zeitschr. f. Biol. 28. 492 (1891). — *Mauthner:* Ebenda. 28. 507 (1891). — *S. Gabriel:* Ebenda. **29**. 115 (1892). — *C. Voit:* Ebenda. **29**. 125 (1892). — *Weiske:* Ebenda. **30**. 254 (1894). — *O. Kellner, A. Köhler, F. Barnstein, W. Zielstorff, R. Ewert* und *K. Wedemeyer:* Ebenda. **39**. 313 (339) (1900). — *W. Voeltz: Pflügers* Archiv. **107**. 360 (1905); **107**. 415 (1905); **117**. 541 (1907). — *E. Schulze:* Journ. f. Landwirtschaft. 65 (1906). — *V. Henriques* und *C. Hansen:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**. 169 (1907). — *Max Müller:* Ebenda. **117**. 497 (1907); **127**. 497 (1907). — *W. Völtz* und *G. Yakuwa:* Ebenda. **121**. 117 (1908). — *O. Kellner:* Ebenda. **116**. 203 (1907); Journ. f. Landwirtschaft. 49 (1908). — Vgl. auch *W. Voeltz:* Verhandlungen der physiol. Gesellsch. zu Berlin. **44**. 4 (1919).

[2]) Vgl. *O. Hagemann:* Landwirtsch. Jahrb. **20**. 261 (1891).

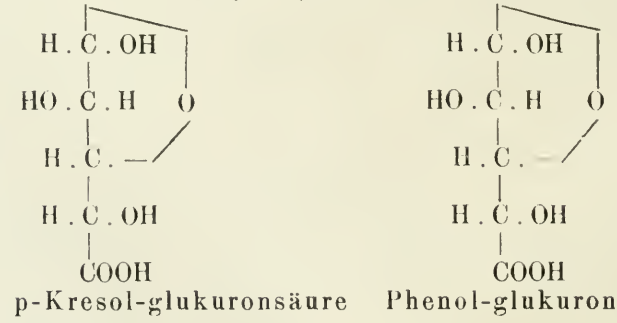
stoffkette in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen oder sonst eine Funktion erfüllen. Ist für derartige Zwecke genügend Material zugegen, dann können unter Umständen Aminosäuren gespart werden, die zur Bildung von Eiweiß notwendig sind.

Die Bestandteile der Darmflora liefern beim Abbau einzelner Aminosäuren Verbindungen, die von den Körperzellen entweder nicht mehr verwertet werden können, oder sie werden sofort nach der Resorption in eine Form gebracht, in der sie dem Zellstoffwechsel entzogen sind. Die Produkte der bakteriellen Tätigkeit aus Aminosäuren haben wir bereits besprochen.[1]) Wir haben gesehen, daß der Abbau ein mannigfacher sein kann. Es können sich Fettsäuren bilden und ferner gewiß auch Oxysäuren. Auch Ketonsäuren dürften entstehen und Alkohole der um ein Kohlenstoffatom ärmeren Reihe. Vor allem interessieren uns auch jene Produkte, bei deren Abbau oxydative Vorgänge eingreifen. Ferner stoßen wir im Darmkanal auf Amine, die sich auf bestimmte Aminosäuren zurückführen lassen.

Aus allen aromatischen, homozyklischen Bausteinen der Eiweißstoffe und ferner aus Tryptophan und Histidin bilden Angehörige der Darmflora charakteristische Stoffwechselprodukte. Diese werden resorbiert und der Leber zugeführt. Hier wird ein Teil dieser Produkte mit Schwefelsäure oder Glukuronsäure gepaart. Es erscheinen dann diese Verbindungen im Harn.

Wir wollen nunmehr alle jene Verbindungen besprechen, die mit Sicherheit als Produkte der Einwirkung von Bakterien auf bestimmte Aminosäuren erkannt worden sind. Wir sind ihnen allen schon begegnet, als wir die Frage nach dem Abbau der einzelnen Bausteine des Eiweißes durch Bakterien beantworteten. Es erübrigt sich nur noch, festzustellen, ob der tierische Organismus die betreffenden Verbindungen verwertet, und in welcher Form er sie zur Ausscheidung bringt. Wir gehen bei der Besprechung der durch Bakterien aus Aminosäuren erzeugten Verbindungen am besten vom Harne aus. In ihm sind nämlich alle diese Produkte aufgefunden worden. Ferner hat man sie zum Teil auch in den Fäzes festgestellt.

Der Harn enthält stets Parakresol und Phenol. Diese beiden Verbindungen sind zum Teil an Schwefelsäure, zum Teil an Glukuronsäure gebunden. Die Konstitution dieser Verbindungen ist die folgende:



[1]) Vgl. Vorlesung XXII, S. 451 ff.
[2]) Vgl. die Synthese bei *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 6. 186 (1882).
[3]) *Carl Neuberg* und *W. Neimann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 44. 114 (1905).

Beide Verbindungen lassen sich unter Wasseraufnahme in ihre Anteile spalten. So geht z. B. Phenolschwefelsäure in Phenol und Schwefelsäure über:

$$C_6H_5 . O . SO_3H + H_2O = C_6H_5 . OH + OH . SO_3H.$$

Umgekehrt vereinigen sich beide Anteile unter Wasseraustritt zur gepaarten Schwefelsäure. Man hat Verbindungen der letzteren Art, entsprechend ihrer Konstitution, auch Ätherschwefelsäuren genannt.[1] Über die Menge ihres Vorkommens lassen sich selbstverständlich ihrer ganzen Entstehung nach keine bestimmten Angaben machen. Einmal kommt in Betracht, wie umfangreich die Tätigkeit jener Angehörigen der Darmflora ist, die p-Kresol und Phenol bilden können. Ferner ist der Umfang der Bildung dieser Produkte selbstverständlich in erster Linie von der Anwesenheit ihrer Ausgangsmaterialien abhängig. Die Bildung der sog. Ätherschwefelsäuren läßt sich künstlich durch Eingabe von Phenolen steigern. Verfüttert man z. B. Phenol, dann findet man im Harn Phenolschwefelsäure bzw. ein phenolschwefelsaures Salz.[2] Gleichzeitig ließ sich bei derartigen Versuchen feststellen, daß nicht alles eingegebene Phenol im Harn wieder erscheint. Ein Teil wird in den Geweben so verändert, daß er nicht mehr nachweisbar ist.[3] Diese Beobachtung ist sehr wichtig, weil sie zeigt, daß ohne Zweifel auch nicht alle aus dem Darme aufgenommenen Phenole quantitativ im Harne wieder erscheinen. Von Verbindungen, die nach ihrer Einführung in den Organismus in Form von Ätherschwefelsäuren im Harn ausgeschieden werden, seien erwähnt: die Kresole, $CH_3 . C_6O_4 . OH$, Thymol. $C_3H_7 (CH_3) C_6H_3 . OH$, die Dioxybenzole, $C_6H_4 (OH_2)$, ferner Methylhydrochinon, $CH_3 . O . C_6H_4 . OH$, Orzin, $CH_3 . C_6H_3 (OH)_2$, Pyrogallol, $C_6H_3 (OH)_3$, Tribromphenol, $Br_3 . C_6H_2 . OH$, o-Nitrophenol, $NO_2 . C_6H_4 . OH$, p-Aminophenol, $NH_2 . C_6H_4 . OH$. Protokatechusäure, $HOOC . C_6H_3 . (OH)_2$, Tannin, Salizylamid, m- und p-Oxybenzoësäure. Ein Teil dieser Verbindungen ist meistens auch mit Glukuronsäure verknüpft. Ferner tritt manchmal ein Teil davon, ohne vorher gekuppelt worden zu sein, in den Harn über.

Wir haben früher schon bei der Besprechung der Glukuronsäure[4] und ihrer Paarlinge auf die interessante Tatsache hingewiesen, daß der tierische Organismus Verbindungen, die an und für sich zur Kuppelung ungeeignet sind, so verändert, daß nunmehr die zur Bindung notwendige Gruppe vorhanden ist. Die gleiche Beobachtung ist auch bei den Ätherschwefelsäuren gemacht worden. Wenn wir z. B. Benzol verfüttern, erscheint Phenolschwefelsäure im Harn. Es ist das Benzol somit zunächst zu Phenol oxydiert und dann mit Schwefelsäure verbunden worden.

---

[1]) *A. Bugilinsky: Hoppe-Seylers* Untersuchungen. 234 (1866). — *F. Hoppe-Seyler: Pflügers* Archiv. **5**. 470 (1872). — *E. Baumann:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **9**. 54, 1389. 1715 (1876); **10**. 685 (1877); **11**. 1907 (1878). — Vgl. ferner: Ebenda. **12**. 2166 (1879); *Pflügers* Archiv. **12**. 63, 69 (1876); **13**. 285 (1876). — Ferner Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 60 (1877/78); **2**. 335 (1878/79); **3**. 250 (1879); **4**. 304 (1880); **10**. 123 (1886); **17**. 511 (1893). — *E. Baumann* und *L. Brieger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3**. 254 (1879). — Vgl. auch *E. Baumann* und *C. Preusse:* Ebenda. **3**. 155 (1879).

[2]) *E. Baumann* und *E. Herter:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **9**. 1747 (1876).

[3]) Vgl. *K. F. Pelkan* und *G. H. Whipple:* The J. of. biol. Chem. **50**. 499 (1922).

[4]) Vgl. S. 27.

Im Menschenharn finden sich unter normalen Verhältnissen nur sehr geringe Mengen von Phenol (0·017—0·1 *g*).[1] Der Harn des Pflanzenfressers enthält erheblich größere Mengen davon.[2] Der Harn des Neugeborenen weist keine oder doch nur Spuren von Phenolen auf.[3] Interessanterweise fehlten sie auch jenen Hühnchen ganz, die steril aufgezogen worden waren.[4]

Das p-Kresol überwiegt an Menge das Phenol des Harnes etwas. *Siegfried* und *Zimmermann*[5] geben als Durchschnittswert 58% Kresol und 42% Phenol an. Außerdem findet man im Harn der Omnivoren und der Herbivoren regelmäßig Brenzkatechin-schwefelsäure. Im Urin der Karnivoren wurde diese Verbindung stets vermißt. Das Brenzkatechin = Ortho-dioxybenzol = 1, 2-Dioxybenzol[6], $C_6H_4(OH)_2$, kann, wie Fütterungsversuche mit Benzol und Phenol gezeigt haben, aus diesen Verbindungen hervorgehen. Seine normale Abstammung ist ohne Zweifel die von der Protekatechusäure = 3, 4-Dioxybenzoësäure, $C_6H_3(OH)_2 . COOH$, der Pflanzennahrung. Auch Hydrochinon = Para-dioxybenzol = 1, 4-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, kommt im Harn vor, doch scheint diese Verbindung bis jetzt nur im Pferdeharn in Spuren sichergestellt zu sein.

Diese beiden letzteren Phenole haben offenbar mit den durch Bakterien im Darmkanal gebildeten Produkten nichts zu tun. Wir haben sie hier kurz erwähnt, weil es sich auch um Verbindungen handelt, die als Bestandteile von Ätherschwefelsäuren auftreten können.

Von großem Interesse ist das Auftreten einer Säure im Harn der folgenden Struktur:

$$C_6H_5 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH.$$

Diese Formel zeigt unschwer die Zusammensetzung dieser Verbindung an. Sie zerfällt unter Wasseraufnahme in Phenylessigsäure und Glykokoll:

$$\begin{array}{l} \qquad\quad OH\,H \\ \qquad\quad + \\ C_6H_5 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH = C_6H_5 . CH_2 . COOH + NH_2 . CH_2 . COOH. \end{array}$$

Phenazetursäure — Phenylessigsäure — Glykokoll.

Synthetisch ist sie aus Phenylessigsäurechlorid und Glykokoll erhalten worden[7]:

$$C_6H_5 . CH_2 . CO . Cl + H\,NH . CH_2 . COOH = C_6H_5 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH + H\,Cl.$$

---

[1]) *A. Kossler* und *E. Penny:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**. 139 (1892). — *Carl Neuberg:* Ebenda. **27**. 123 (1899).

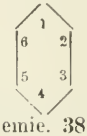
[2]) *I. Munk:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 23 (1880); *Virchows* Archiv. **131**. Suppl. 110 (1893).

[3]) Vgl. z. B. *H. Senator:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 1 (1879).

[4]) Vgl. S. 106 ff.

[5]) *M. Siegfried* und *R. Zimmermann:* Biochem. Zeitschr. **34**. 471 (1911).

[6]) Die Zahlen 1, 2 geben die Stellung im Benzolring an, dessen Atome bekanntlich, wie folgt, numeriert sind:



[7]) *E. Hotter:* Journ. f. prakt. Chemie. **38** (2). 117 (1888).

Die Verbindung hat den Namen Phenazetursäure = Phenyl-azetyl-glyzin erhalten. Sie findet sich im Harn des Pferdes[1]) und kommt auch zuweilen im Urin des Menschen vor. Nach Verfütterung von Phenylessigsäure findet man Phenazetursäure im Harn.[2]) Es unterliegt keinem Zweifel, daß sie ihre Entstehung der Bildung von Phenylessigsäure verdankt.[3]) Diese entsteht wenigstens zum Teil im Darm. Sie wird dann nach erfolgter Resorption mit Glykokoll gekuppelt. Dieser letzteren Verbindung sind wir bereits begegnet. Sie nimmt am Aufbau vieler Eiweißstoffe teil. Sie bindet sich noch mit anderen Säuren, wie wir bald erfahren werden. Sie spielt im tierischen Organismus die gleiche Rolle, wie die Schwefel- und Glukuronsäure. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß manche Menschen (nach eigener Feststellung nicht alle) im Gegensatz zum Affen nach Zufuhr von Phenylessigsäure Phenyl-azetyl-glutamin ausscheiden.[4])

Im Harne finden sich auch aromatische Oxysäuren. Sie kommen unter normalen Verhältnissen nur in sehr geringen Mengen, jedoch regelmäßig vor. Sie entstehen nur zum Teil im Darmkanal. Ein Teil davon bildet sich auch in den Geweben. Das gleiche gilt wahrscheinlich auch von der Phenylessigsäure, während p-Kresol und Phenol als typische Produkte der Bakterientätigkeit gelten. Die schon erwähnten steril aufgezogenen Hühnchen schieden keine Phenole, wohl aber Oxysäuren aus. Sie finden sich zum größten Teil frei im Harn vor. Ein kleiner Teil davon kann an Schwefelsäure gebunden sein.

Die folgenden beiden Verbindungen sind im Harn des Menschen, des Pferdes, Kaninchens und Hundes und auch im Kloakeninhalt des Huhnes aufgefunden worden: Para-oxyphenyl-propionsäure[5]), $OH.C_6H_4.CH_2.CH_2.COOH$ und Para-oxyphenyl-essigsäure[5]), $OH.C_6H_4.CH_2.COOH$.

Im Harne finden sich ferner auch heterozyklische Verbindungen, die sich auf die Wirkung von Bakterien zurückführen lassen. Schon lange bekannt[6]) ist das Indoxyl.[7, 8]) Es findet sich an Schwefelsäure[9]) und

[1]) *E. Salkowski:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **17**. 3310 (1884); Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. 229, 501 (1885).

[2]) *E.* und *H. Salkowski:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **12**. 653 (1879); Zeitschrift f. physiol. Chem. **7**. 162 (1882/83). — *F. Knoop: Hofmeisters* Beitr. **7**. 154 (1905).

[3]) *C. P. Sherwin* und *Max Heljand* [The J. of Biol. Chem. **40**. 17 (1919)] fanden nach Verfütterung von p-Nitrophenylessigsäure: beim Menschen keine Kuppelung, beim Hunde Ausscheidung von p-Nitrophenazetursäure im Harn, beim Huhn trat im Kloakeninhalt p-Nitrophenazetornithursäure auf.

[4]) *Carl P. Sherwin:* The J. of biol. Chem. **36**. 309 (1918). — Vgl. auch *Carl P. Sherwin, Max Wolf* und *W. Wolf:* Ebenda **37**. 113 (1919).

[5]) *E. Baumann:* Ber d. Deutschen Chem. Gesellsch. **12**. 1450 (1879); **13**. 279 (1880). — *H. Salkowski:* Ebenda. **12**. 1438 (1879). — *E.* und *H. Salkowski:* Ebenda. **12**. 650 (1879). — *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 304 (1880); **6**. 183 (1882). — *H. Blendermann:* Ebenda. **6**. 234 (1882).

[6]) *Arthur Hill Hassal:* Philos. Magaz. **6** (4.) 226 (1853). — *Scherer: Liebigs* Annal. **90**. 120 (1854). — *E. Baumann: Pflügers* Archiv. **13**. 304 (1876).

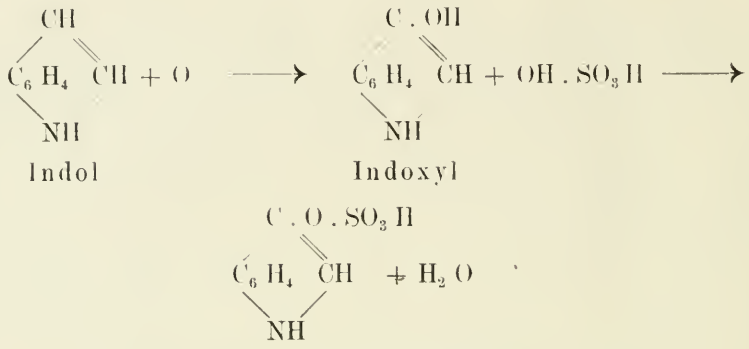
[7]) Vgl. seine Gewinnung: *D. Vorländer* und *B. Drescher:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **34**. 1856 (1901) und **35**. 1701 (1902).

[8]) Das Indoxyl des Harns wird auch als Indikan bezeichnet. Doch ist diese Bezeichnung irreführend. Den Namen Indikan trägt nämlich auch das in bestimmten Pflanzen vorkommende Glukosid. Vgl. S. 71.

[9]) *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol Chemie. **1**. 67 (1877/78). — *Pflügers* Archiv. **3**. 291 (1870). — *E. Baumann* und *Brieger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3** 254 (1879). — *E. Baumann* und *E. Herter:* Ebenda. **1**. 267 (1877).

an Glukuronsäure[1]) gebunden. Nach Untersuchungen von *Stern*[2]) wird mehr Indoxyl mit Schwefelsäure gepaart, während Phenol und Kresol die Bildung der Glukuronsäurepaarlinge begünstigen.

Das Indoxyl geht, wie *Jaffé*[3]) durch Fütterungsversuche beweisen konnte, aus Indol durch Oxydation hervor:

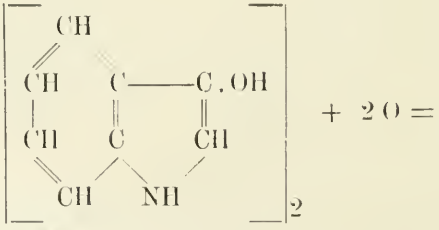


Indol — Indoxyl — Indoxylschwefelsäure.[4])

Vom verfütterten oder eingespritzten Indol wird ein erheblicher Teil nicht als Indoxyl ausgeschieden.[5]) Es ist noch unentschieden, was aus ihm wird.

Beim Stehen des Harns läßt sich oft die Abscheidung eines dünnen, blaugefärbten Häutchens oder Sedimentes nachweisen. Die genauere Untersuchung dieses Farbstoffes hat ergeben, daß es sich um Indigoblau = Indigo handelt. Es läßt sich auch künstlich aus Harn bereiten, indem man diesem Oxydationsmittel zufügt.

Die näheren Beziehungen des Indigos zum Indol bzw. Indoxyl ergeben sich aus der folgenden Formel[6]):



2 Moleküle Indoxyl

[1]) *Carl Neuberg* und *P. Mayer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 256 (1900).

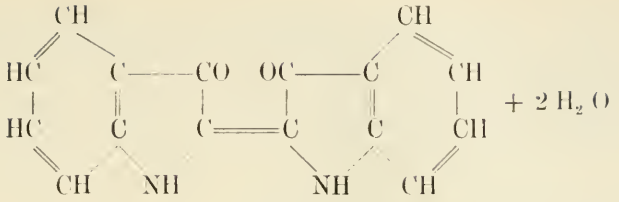
[2]) *E. Stern:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **68**. 52 (1910).

[3]) *M. Jaffé:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1. 2 (1872); *Pflügers* Archiv. 3. 449 (1870); *Virchows* Archiv. **70**. 77 (1877).

[4]) *A. v. Baeyer:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **14**. 1745 (1881).

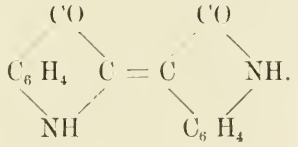
[5]) *E. Wang:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **27**. 556 (1899). — *M. Kaufmann:* Ebenda. **71**. 168 (1911).

[6]) Vgl. *A. v. Baeyer:* Zur Geschichte der Indigo-Synthese. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **33**. 40 (1900).



Indigoblau.

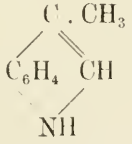
Indigoblau tritt auch ab und zu in ganz erheblichen Mengen im Schweiß auf. Es verdankt seine Entstehung der Zersetzung der Indoxylglukuronsäure. Die entsprechende Schwefelsäureverbindung ist nicht so leicht spaltbar. Ganz vereinzelt ist beobachtet worden, daß der frisch gelassene Urin bereits Indigoblau enthielt.[1]) Das Indigoblau ist manchmal von einem zweiten Farbstoff, dem sog. Indigorot, auch Indirubin genannt, begleitet[2]):



Er entsteht gleichfalls aus Indoxyl.

Es ist auch das Vorkommen von Skatoxylschwefelsäure beschrieben worden. Ferner sollen sich manche Harnfarbstoffe vom Skatoxyl, dem Oxydationsprodukt des Skatols, ableiten.[3]) Es ist jedoch nicht gelungen, zwingende Beweise für diese Annahme zu erbringen.

Skatol = Pr 3-methylindol[4]),

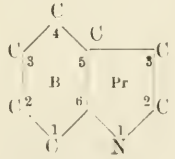


[1]) *E. Wang:* Festschr. f. *E. Salkowski.* 397. Berlin 1904.

[2]) *Plosz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **6**. 504 (1882); **8**. 85 (1883). — *Leube:* Archiv. f. pathol. Anat. **106**. 418 (1886). — *Rosin:* Ebenda. **123**. 519 (1891).

[3]) Vgl. speziell über das Skatolrot: *Ch. Porcher* und *Ch. Herrieux:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 486 (1905); Journ. de physiol. et de path. génér. **7**. 812 (1905). — Ferner über Pr3-Indolkarbonsäure: *Ch. Porcher:* Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **148**. 1210 (1909).

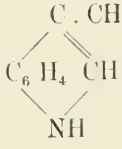
[4]) Die Bezeichnung der vom Indolkern sich ableitenden Verbindungen ergibt sich aus der folgenden Formel:



Die Zahlen geben die Stellung der einzelnen C-Atome bzw. des N-Atoms an. Pr bedeutet Pyrrolring und B Benzolring. Im vorliegenden Fall wird durch Pr3 angegeben, daß im Pyrrolring am Kohlenstoffatom 3 eine Substitution eingetreten ist, und zwar durch den Methyl-, bzw. bei der Indolessigsäure durch den Essigsäurerest.

ist in den Fäzes nachgewiesen worden. Es wird jedoch häufig ganz vermißt.[1]) Früher nahm man an, daß Skatol die Vorstufe des Indols sei. Es hat sich jedoch gezeigt, daß für diese Annahme keine eindeutigen Beweise vorliegen. Es sprechen vielmehr alle Beobachtungen dafür, daß es Bakterien gibt, die Skatol bilden, und andere, die direkt Indol erzeugen.

In engem Zusammenhang mit dem Indol bzw. Indoxyl steht die Indolessigsäure[2]):



Die genaue Bezeichnung dieser Verbindung lautet Indol-Pr3-essigsäure.[3]) Ihre Struktur ist von *A. Ellinger*[4]) festgestellt worden. Sie findet sich offenbar nicht regelmäßig und nur in Spuren im Harn. Nur unter pathologischen Verhältnissen — umfangreiche Zersetzungsvorgänge im Darmkanal — ist sie in großen Mengen im Harn angetroffen worden.[5]) Sie bildet sich, wie Fütterungsversuche mit Indoläthylamin ergeben haben, auch in den Geweben. Sie wird vielleicht nie frei, sondern stets gekuppelt ausgeschieden, und zwar scheint sie mit Glykokoll gepaart zu sein.[6]) Wir kommen auf diese der Phenazetursäure entsprechende Verbindung noch zurück.[7])

Auf der Gegenwart von Indolessigsäure im Harn beruht nach den Versuchen von *C. A. Herter*[8]) die Bildung von Uroroscin. Dieser Farbstoff tritt auf, wenn Harn mit Schwefel- oder Salzsäure versetzt wird. Es entsteht eine rötliche bis rosarote Färbung. Die Reaktion gelingt nur dann, wenn Nitrite zugegen sind. Uroroscin findet sich nicht als solches im Harn. Es entsteht erst bei der Anstellung der Reaktion. Über das Auftreten der Uroroseinreaktion liegen zum Teil widersprechende Angaben vor. Sie dürften darauf beruhen, daß zum Zustandekommen der Reaktion einmal Indolessigsäure und ferner Nitrite — diese sind vielleicht durch andere Oxydationsmittel ersetzbar — notwendig sind. Oft erhält man mit ganz frischem Harn keine oder nur eine geringfügige Reaktion. Der gleiche Urin zeigt jedoch, wenn er einige Tage gestanden hat, eine ganz ausgesprochene Reaktion. Diese Erscheinung erklärt sich offenbar dadurch, daß Nitrate des Harns, die ja meist in wechselnden, allerdings kleinen Mengen zugegen sind, während der Aufbewahrung des Urins durch Bakterien in

[1]) *C. A. Herter:* Journ. of biol. Chem. **4**. 253 (1908).

[2]) *E.* und *H. Salkowski:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **13**. 191, 2217 (1881); Zeitschrift f. physiol. Chemie. **9**. 13 (1885).

[3]) Vgl. Zitat [4]) auf Seite 517.

[4]) *A. Ellinger:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **37**. 1801 (1904).

[5]) *C. A. Herter:* Journ. of biol. Chem. **4**. 238, 253 (1908).

[6]) *Arthur James Ewins* u. *Patrick Playfair Laidlaw:* The Biochem. J. **7**. 18 (1913).

[7]) Vgl. S. 523.

[8]) *C. A. Herter:* Journ. of biol. Chem. **4**. 239, 253 (1908). — Vgl. auch *E. H. Steensma:* Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. **2**. 425 (1904). — *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 216 (1904).

Nitrite übergeführt worden sind. *Ellinger*[1]) vermutet, daß das Urorosein zu den Triindylmethanfarbstoffen Beziehungen hat.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchung des Harnes auf aromatische Bestandteile zusammen, dann ergibt sich, daß die folgenden Verbindungen sich auf Bakterienwirkung im Darmkanal zurückführen lassen: Phenylessigsäure (Phenazetursäure), p-Kresol und Phenol, ferner Indol. Außerdem können auf entsprechende Vorgänge die Oxysäuren: p-Oxyphenyl-propionsäure. p-Oxyphenyl-essigsäure und Indolessigsäure zurückgeführt werden. Wir haben jedoch bereits hervorgehoben, daß diese letzteren Verbindungen auch jenseits des Darmkanals in den Geweben sich bilden können. Es ist wiederholt vermutet worden, daß auch die übrigen der genannten Verbindungen in den Körperzellen entstehen können, doch liegen bis jetzt keine einwandfreien Beweise für eine solche Annahme vor.[2]) Geringe Mengen von Phenolen und von Indoxyl können auch bei vollständigem Ausschluß der Nahrung ihren Ursprung in der Bakterientätigkeit des Darmes haben.[3]) Es werden nämlich beständig Eiweißstoffe z. B. in Form von Muzin von den zahllosen Drüschen des Verdauungstraktus abgesondert. Ferner wird auch muzinhaltiger Speichel verschluckt. Endlich können auch Bakterien selbst im Darmkanal zugrunde gehen und für andere Mikroorganismen die Quelle der genannten Verbindungen abgeben. Selbstverständlich wird man auch dann Phenole und Indoxyl im Harn antreffen, wenn jenseits des Darmes Bakterien in den Geweben ihre Tätigkeit entfalten, die die erwähnten Verbindungen zu bilden vermögen. Der Zusammenhang dieser Produkte mit der Tätigkeit bestimmter Bakterien ist durch zahlreiche experimentelle und auch klinische Beobachtungen vollständig sichergestellt. Einmal läßt sich zeigen, daß zahlreiche Bakterien aus Eiweiß, Peptonen und den gleich zu besprechenden Aminosäuren Phenole und Indol bereiten. Ferner steigern alle Bedingungen einer vermehrten Wirkung der Bakterien des Darmes die Menge der Ätherschwefelsäuren und der entsprechende Glukuronsäuren im Harn. Daß es vor allem auch auf die Art der Bakterien ankommt, beweisen zahlreiche Beobachtungen. So ist z. B. festgestellt worden, daß der Harn von Kaninchen nach Verfütterung von Kartoffeln viel Indoxylschwefelsäure aufwies, während sie nach Aufnahme von Rüben ganz verschwand.[4]) Die Menge des Phenols blieb unbeeinflußt. Bei beiden Arten der Fütterung wurden die gleichen Bakterienarten aufgefunden. Es überwog

---

[1]) *A. Ellinger* und *Claude Flamand:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 276 (1909); **71**. 7 (1911); **78**. 365 (1912). — *O. Riesser:* In.-Diss. Königsberg-Berlin (1911). — Vgl. dazu auch *M. Scholtz:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **46**. 2539 (1913).

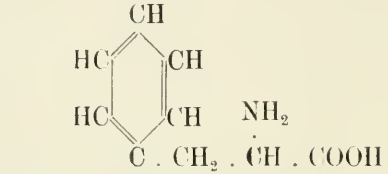
[2]) Vgl. die Literatur über dieses Problem: Biochemisches Handlexikon. **4**. 845 ff. (1911) (bearbeitet von *G. Zemplén*). J. Springer. Berlin 1911. — *A. Ellinger* in Analyse des Harns. Zweite Hälfte. 799 ff. C. W. Kreidels Verlag. Wiesbaden 1913.

[3]) *Friedrich Müller:* Mitteilung aus der Würzburger med. Klinik. **2**. 341 (1881). — *F. Tuczek:* Arch. f. Psychiatrie. **15**. 784 (1885). — *Alex. Ellinger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 44. (1903). — *R. Baumstark* und *L. Mohr:* Arch. f. exper. Path. u. Ther. **3**. 687 (1906.) — Vgl. auch *Fritz Rosenfeld*: *Hofmeisters* Beitr. **5**. 83 (1903). Hier finden sich Angaben über die Beobachtung von Indol im Harn bei Abwesenheit von solchem im Darminhalt. — Vgl. ferner *Ferdinand Blumenthal* und *Ernst Jacoby:* Biochem. Zeitschr. **29**. 472 (1910). — *Chûai Asayama:* Acta scholae medic. Univ. imper. Kioto. **1**. 115 (1915).

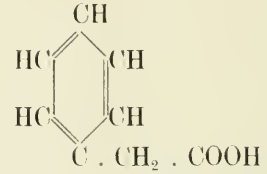
[4]) Vgl. z. B *Bertrand*: Ann. Institut Pasteur. **27**. 76 (1913).

jedoch bei der Kartoffelfütterung die Menge des Bacterium coli. Von diesem wissen wir, daß es ein typischer Bildner von Indol ist.

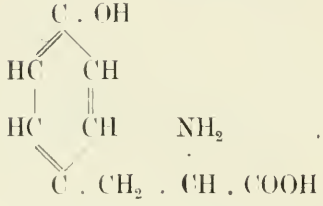
Die Herkunft der einzelnen Verbindungen ist vollständig klar gestellt. Phenylessigsäure stammt von Phenylalanin, p-Oxyphenylpropionsäure, p-Oxyphenylessigsäure, p-Kresol und Phenol sind auf Tyrosin und Indolessigsäure, Indol und Indoxyl endlich auf Tryptophan zurückzuführen. Die Beziehungen der besprochenen Verbindungen zu den einzelnen Aminosäuren ergeben sich aus der folgenden Zusammenstellung[1]):



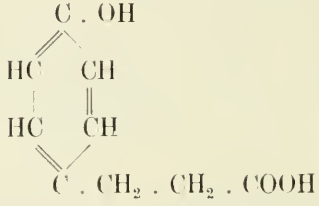
Phenyl-α-aminopropionsäure



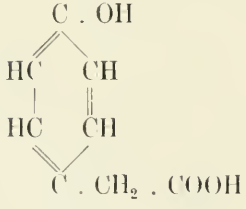
Phenyl-essigsäure



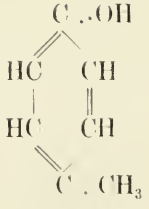
p-Oxyphenyl-α-amino-propionsäure



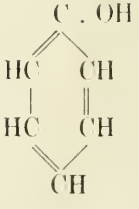
p-Oxyphenyl-propion-säure



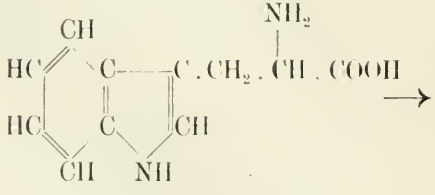
p-Oxyphenyl-essig-säure



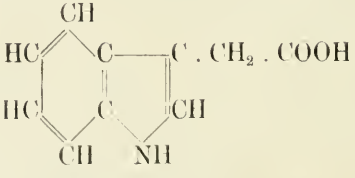
p-Kresol



Phenol.

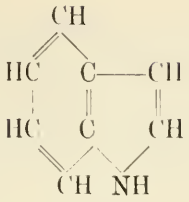


Indol-α-aminopropion-säure



Indol-essigsäure

[1]) Über die Art der Entstehung dieser Verbindungen vgl. S. 523 ff.



Indol.

Den direkten Zusammenhang der Indolessigsäure und des Indols mit Tryptophan bewiesen Versuche über die Einwirkung von Bakterien auf diese Aminosäure.[1]) Daß auch im Darmkanal das Indol der gleichen Quelle entstammt, zeigen die folgenden Untersuchungen. Wurde Kaninchen Tryptophan per os gegeben, dann ließ sich im Harn keine Vermehrung des Indoxylgehaltes feststellen. Sie trat jedoch bald in Erscheinung, als diese Aminosäure in den Dickdarm eingeführt wurde. Von ganz besonderem Interesse war die Prüfung, ob Tryptophan, das mit Umgehung des Darmkanals direkt in die Gewebe eingeführt wird, den Gehalt des Harnes an Indoxyl beeinflußt.[2]) Es war dies nicht der Fall. Diese Beobachtung stützt die Ansicht, daß in den Geweben keine Bildung von Indol aus Tryptophan erfolgt. Es sei schließlich noch erwähnt, daß Eiweißstoffe, denen das Tryptophan fehlt, den Gehalt des Harnes an Indoxyl nicht beeinflussen.[3])

Wir kennen somit eine Anzahl von Verbindungen, die sich auf bestimmte Aminosäuren zurückführen lassen und bereits im Darmkanal so verändert werden, daß sie unzweifelhaft für mancherlei Vorgänge in den Geweben nicht mehr vollwertig sind. Ein Teil dieser veränderten Produkte wird in den Geweben weiter umgewandelt. Ein erheblicher Teil davon wird jedoch durch Verbindung mit Schwefelsäure, Glukuronsäure oder Glykokoll festgelegt und in gebundener Form zur Ausscheidung gebracht. Die Paarlinge sind verschiedener Abstammung. Die Glukuronsäure geht ohne Zweifel aus Glukose hervor. Das Glykokoll stammt entweder direkt von Eiweißstoffen ab, oder es wird, wie wir gleich noch erfahren werden, neu gebildet. Die Schwefelsäure endlich kann auf Sulfate der Nahrung zurückgeführt werden, oder aber es bildet der Schwefel des Eiweißes und insbesondere des Zystins das Ausgangsmaterial. Aus der Beobachtung, daß nach Verabreichung von großen Phenolmengen nur dann im Harn eine Vermehrung der Phenolschwefelsäure auftrat, als gleichzeitig Sulfide verabreicht wurden, während Sulfate keinen Einfluß hatten, ist der Schluß gezogen worden, daß zunächst eine Bindung des Phenols an schweflige Säure und erst dann die Oxydation zu Schwefelsäure erfolgte.[4]) Wir hätten in diesem Falle ähnliche Verhältnisse vor uns, wie bei der Glukuronsäure, die nach der Ansicht mancher Forscher ebenfalls erst nach erfolgter Kuppelung von Trauben-

[1]) *F. G. Hopkins* und *S. W. Cole:* Journ. of Physiol. **29**. 451 (1903).

[2]) *A. Ellinger* und *M. Gentzen: Hofmeisters* Beiträge. **4**. 171 (1904). — *Chiai Asayama:* Acta scholae medic. Univ. imper. Kioto. **1**. 115 (1915).

[3]) *F. P. Underhill:* Americ. Journ. of physiol. **12**. 176 (1905).

[4]) *Tauber:* Archiv f. experim. Path. und Pharmak. **36**. 197 (1895); Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**. 336 (1878/79).

zucker mit der festzulegenden Verbindung entstehen soll.[1]) Die vorliegenden Beobachtungen reichen zu einer bestimmten Schlußfolgerung noch nicht aus.

Die Bildungsstätte der gepaarten Verbindungen ist die Leber[2]) und vielleicht auch die Darmwand. Ob diese Organe die einzige Möglichkeit von Kuppelungen der genannten Art bieten, ist noch unentschieden.[3])

Bei der Besprechung der aus Aminosäuren durch Bakterien sich bildenden Abbauprodukte haben wir die Amine kennen gelernt. Sie entstehen entweder durch Abspaltung von Kohlensäure oder von Ameisensäure bei gleichzeitiger Reduktion.[4]) Im Darmkanal findet sich diese Art des Abbaues von Aminosäuren ebenfalls. Bis jetzt sind im Harn die folgenden Amine aufgefunden worden: Putreszin = Tetramethylendiamin und Kadaverin = Pentamethylendiamin. Das erstere stammt, wie wir früher schon festgestellt haben[5]), von Arginin bzw. Ornithin ab. Das letztere ist auf Lysin zurückzuführen.[6]) Beide Amine sind bei einer Stoffwechselanomalie, nämlich der Zystinurie, beobachtet worden.[7]) Über den Zusammenhang der Entstehung dieser Amine und der Ausscheidung von Zystin im Harn ist nichts bekannt. Unter normalen Verhältnissen ist man den Aminen im Harne nicht begegnet oder doch nur sehr selten. Auch im Darminhalt und den Fäzes scheinen sie nicht in nachweisbarer Menge zugegen zu sein. Wir müssen trotzdem mit der Möglichkeit rechnen, daß die Darmflora aus Aminosäuren auch Amine bereitet. Wahrscheinlich werden sie in den Geweben normalerweise umgewandelt. Vielleicht vermag der an Zystinurie Leidende nicht nur Zystin nicht abzubauen, sondern auch gebildete Amine nicht zu spalten.[8])

Sehr wichtig ist die Feststellung, daß in der Darmschleimhaut β-Imidazolyläthylamin nachweisbar ist.[9]) Es entstammt vielleicht dem Darmkanal. Es ist nämlich gelungen, aus der Darmflora einen Bazillus zu isolieren, der aus Histidin dieses Amin bildet.[10]) Es ist jedoch auch möglich, daß die Darmzellen es bereiten. Die Beobachtung, daß mancherlei Organextrakte eine dem β-Imidazolyläthylamin nahestehende Wirkung entfalten, hat zu der Vermutung geführt, daß dieses Amin oder

[1]) Vgl. hierzu auch *Yuho Hämäläinen:* Skand. Archiv. f. Physiol. **30**. 196 (1913).

[2]) Vgl. auch *K. F. Pelkan* und *G. H. Whipple:* The J. of Biol. Chem. **50**. 499, 513 (1922).

[3]) Vgl. hierzu *Fritz Lade:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **79**. 327 (1912). Hier findet sich die Literatur über diese Frage.

[4]) Vgl. hierzu S. 459. [5]) Vgl. S. 321. [6]) Vgl. S. 324.

[7]) *L. v. Udránsky* und *E. Baumann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **21**. 2744, 2939 (1888); Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**. 562 (1899). — *Stadthagen* und *L. Brieger: Virchows* Archiv. **115**. 490 (1889). — *A. E. Garrod:* Inborn errors of metabolism. Croonian lectures. 1908. — *A. E. Garrod* und *W. H. Hurtley:* Journ. of Physiol. **34**. 216 (1906). — *A. Loewy* und *C. Neuberg:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**. 338 (1904).

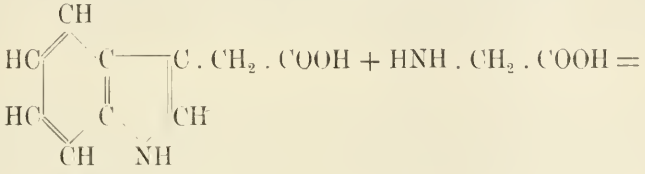
[8]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* und *Ernst Wertheimer: Pflügers* Archiv. **197**. (1922).

[9]) *G. Barger* und *H. H. Dale:* Journ. of Physiol. **41**. 499 (1911). — Vgl. auch über β-Imidazoläthylamin aus Fischfleisch. *U. Suzuki, U. Mihata, S. Otsuki, R. Junge, K. C. Bharatkar, Y. Okuda, S. Odake, K. Yoshimura* und *Y. Tanaka:* Journ. Coll. Agricult. Tokio. **5**. 1 (1912).

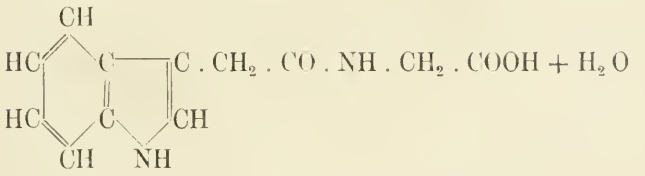
[10]) *Edmund Mellanby* und *F. W. Twort:* Journ. of Physiol. **45**. 53 (1912).

eine ihm nahe verwandte Verbindung in bestimmten Geweben gebildet wird. Besonders wirksam sind die Extrakte aus der Hypophyse, und es scheint, daß dieses Organ Verbindungen bereitet und sezerniert, die dem Imidazolyläthylamin nahe stehen[1]), jedoch nicht mit ihm identisch sind.[2])

Über den Abbau von Aminen im tierischen Organismus unterrichten die folgenden Beobachtungen.[3]) Wurde Indoläthylamin — das aus Tryptophan sich bildende Amin — durch die Leber geleitet, dann entstand Indolessigsäure. Wurde dieses Amin Hunden verfüttert, dann erschien im Harn Indolazetursäure. Sie ist ganz entsprechend aufgebaut, wie die Phenylazetursäure, d. h. es hat sich die gebildete Indolessigsäure mit Glykokoll unter Wasseraustritt vereinigt:

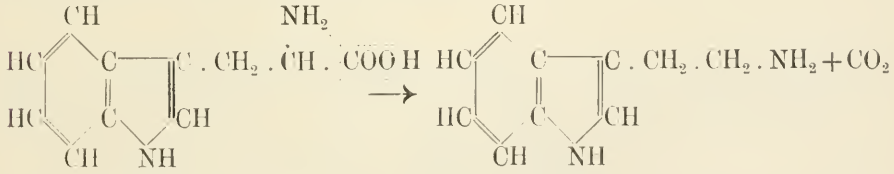


Indolessigsäure Aminoessigsäure



Indolazetursäure = Indolazetyl-glyzin.

Die Bildung der Indolazetursäure ist von ganz besonderem Interesse, weil diese Verbindung höchstwahrscheinlich das sogenannte „Chromogen“ des Uroroseins darstellt.[4]) Ferner lehrt das Ergebnis der Verfütterung von Indoläthylamin, daß die Indolessigsäure auch über das entsprechende Amin gebildet werden kann[5]):



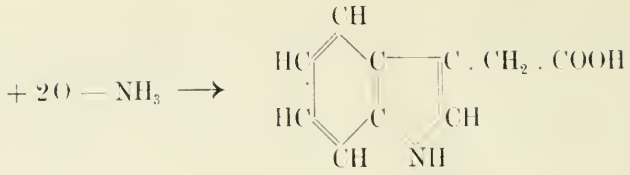
Tryptophan = Indol-α-aminopropionsäure Indoläthylamin

[1]) *Hermann Fühner:* Therap. Monatsh. März (1913); Deutsche med. Wochenschr. Nr. 11 (1913).

[2]) Vgl. *John J. Abel* und *Seiko Kubota:* The J. of pharm. and experim. Ther. **13**. 243 (1919). — *John J. Abel* und *D. J. Macht*: Ebenda. **14**. 279 (1919). — *H. W. Dudley;* Ebenda. **14**. 295 (1919). — *M. T. Hanke* und *Karl K. Koeßler:* The J. of biolog. chem. **43**. 557 (1920). — *H. H. Dale* u. *H. W. Dudley:* The J. of pharm. and experim. Ther. **18**. 27 (1921).

[3]) *Arthur James Ewins* und *Patriek Playfair Laidlaw:* The biochem. Journ. **7**. 18 (1913). — *M. Guggenheim* und *W. Löffler:* Biochem. Zeitschr. **72**. 325 (1916).

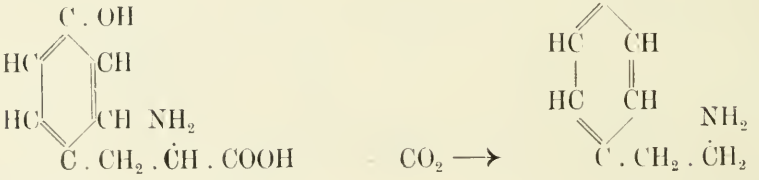
[4]) Vgl. hierzu S. 518. [5]) Vgl. hierzu S. 520.



Indolessigsäure.

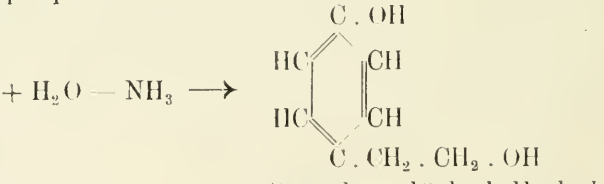
Daß auch die Phenylessigsäure und die p-Oxyphenylessigsäure in ganz entsprechender Weise aus den zugehörigen Aminen, nämlich dem Phenyläthylamin und dem p-Oxyphenyläthylamin gebildet werden können, haben direkte Versuche ergeben. Wurde Hunden per os p-Oxyphenyläthylamin gegeben, dann erschien im Harn p-Oxyphenylessigsäure.[1]) Das gleiche Resultat gaben Durchblutungen von Leber und Uterus.

Es ist auch möglich, daß die Umwandlung des Amins in die Säure über den entsprechenden Alkohol führt. Dieser Weg sei am Beispiel der Bildung von p-Oxyphenylessigsäure aus p-Oxyphenyläthylamin unter Fortlassung etwaiger Zwischenstufen, wie z. B. des Aldehyds, dargestellt:

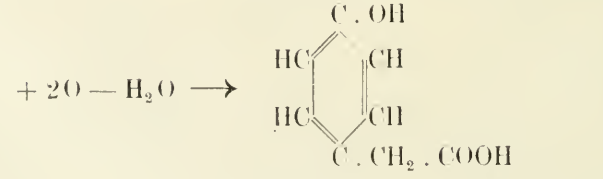


Tyrosin = p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure

p-Oxyphenyl-äthylamin



p-Oxyphenyläthylalkohol



p-Oxyphenyl-essigsäure.

Die Amine haben alle einen mehr oder weniger ausgesprochenen Einfluß auf den tierischen Organismus. *G. Barger* und *H. H. Dale*[2]) ver-

[1]) *A. J. Ewins* und *P. P. Laidlaw:* Journ. of Physiol. **41**. 78 (1910).

[2]) *H. H. Dale* und *W. E. Dixon:* Journ. of Physiol. **39**. 25 (1909). — *G. Barger* und *H. H. Dale:* Ebenda. **41**. 19 (1910); **41**. 499 (1910). — *H. H. Dale* und *P. P. Laidlaw:* Ebenda. **41**. 318 (1910).

gleichen die Wirkung der Amine mit der des Adrenalins, eines Inkretstoffes der Nebenniere. Sie wirken alle erregend auf das sympathische Nervensystem. β-Imidazolyläthylamin steigert z. B. vorübergehend die Schlagfolge des Herzens sehr stark.[1]) Es bewirkt ferner Verengerung der Blutgefäße und damit Steigerung des Blutdruckes. Besonders interessant ist die Wirkung der Amine insbesondere des Imidazolyläthylamins auf die glatte Muskulatur und im besonderen auf den Uterus. Es bewirkt kräftige Kontraktionen. Diese Beobachtung ist deshalb besonders bedeutungsvoll, weil dieses Amin neben anderen im Mutterkorn vorkommt und offenbar dessen Wirkung mit bedingt. Indoläthylamin wirkt ganz ähnlich.[2]) Es bewirkt in Dosen von 20 *mg* subkutan injiziert bei Katzen heftige Krämpfe. Agmatin hat nur geringe Wirkungen. p-Oxyphenyläthylamin wirkt durch Vermittlung des N. sympathicus auf die glatte Muskulatur, während dem Imidazolyläthylamin eine direkte Wirkung zukommt.[3]) Phenyläthylamin und p-Oxyphenyläthylamin erhöhen den Gesamtumsatz des Organismus.[4])

Schließlich sei noch schwefelhaltiger Produkte gedacht, die in Dickdarmgasen enthalten sind und ihre Entstehung ohne Zweifel in erster Linie der Einwirkung von Bakterien auf Zystin verdanken. Es sind dies Methylmerkaptan, $CH_3 . SH$ und Schwefelwasserstoff, H_2S. Was die erstere Verbindung anbetrifft, so kann sie, wie direkte Versuche ergeben haben[5]), durch Bakterien aus Eiweiß und aus Zystin entstehen. Meistens ist jedoch die im Harn auftretende Verbindung in der Nahrung schon vorgebildet.[6]) Im Hundeharn ist ferner Diäthylsulfid, $C_2H_5 . S . C_2H_5$, festgestellt worden.[7]) Es ist wahrscheinlich auch ein Produkt der Bakterienwirkung.[8])

Außer den genannten Verbindungen der Phenol- und Indolgruppe und den schwefelhaltigen Verbindungen finden sich ohne Zweifel im Harn noch mancherlei Produkte, die direkt oder indirekt der Darmflora entstammen. Darauf deuten manche Beobachtungen über die allmähliche Abspaltung von Indol beim Versuch, diese Verbindung zu isolieren, hin.[9]) Da sich die einzelnen Produkte meist nur in sehr kleiner Menge vorfinden, ist es schwer, ihre Natur festzustellen.

---

[1]) *W. Ewins:* Bioch. Zeitschr. **52**. 96 (1913). — Vgl. auch *Henry G. Barbour* und *Edward M. Frankel:* Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **7**. 511 (1915). — Vgl. über weitere Wirkungen: *E. Rothlin* und *R. Gundlach:* Arch. internat. Physiol. **17** 59 (1921). — *Paul Schenk:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **92**. 34 (1922).

[2]) *P. P. Laidlaw:* Biochemical Journal. **6**. 141 (1911).

[3]) *G. Quagliariello:* Zeitschr. f. Biol. **64**. 263 (1914).

[4]) *J. Abelin* und *J. Jaffé:* Biochem. Z. **102**. 39 (1920). — Vgl. über weitere Wirkungen: *M. Kageyama:* Acta scholae medic. Universitatis imp. in Kioto. **1**. 229 (1916).

[5]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Monatsh. f. Chemie. **10**. 526 (1890). — *C. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 469 (1905). — *C. A. Herter:* Journ. of biol. Chem. **1**. 421 (1906).

[6]) *M. Nencki:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **28**. 206 (1891). — *Max Rubner, F. Niemann* und *Stagnitta Balistreri:* Archiv f. Hygiene. **19**. 136 (1893).

[7]) *J. J. Abel:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**. 253 (1894).

[8]) *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol Chemie. **43**. 469 (1905). — Vgl. auch *Carl Neuberg* und *Groser:* Zentralbl. f. Physiol. **19**. 316 (1905).

[9]) Vgl. *M. Jaffé:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. Suppl. 299 (1908). — *Ch. Porcher:* C. r. de l'Acad. d. Sc. **148**. 1210 (1909).

Sicher sind uns noch nicht annähernd alle Produkte der Tätigkeit der Darmflora bekannt. Auch die aliphatischen Aminosäuren, wie Glykokoll, Alanin, Valin, Leuzin usw., werden von Bakterien angegriffen. Es dürften unter Abspaltung von Ammoniak Fettsäuren und Oxysäuren entstehen. Auch Amine und Alkohole sind zu erwarten.

Die weitere Erforschung der Wirkung der einzelnen Bakterien auf die verschiedenen Abbaustufen der Proteine und insbesondere auf die einzelnen Aminosäuren wird namentlich für die Beurteilung der sog. intestinalen Vergiftungen von größtem Werte werden. Es spricht nichts dagegen, daß bei gestörter Verdauung und namentlich bei Bedingungen, die der Darmflora eine ausgiebige Wirkung ermöglichen, Produkte im Darmkanale gebildet werden, die zu Störungen führen können. Es wird das namentlich dann der Fall sein, wenn die Bewohner des Darmkanals bereits im Dünndarm ihre Wirkung entfalten können. Im Dickdarm finden die Bakterien normalerweise nicht mehr viel Material zur Bildung der genannten Verbindungen vor, weil im Dünndarm durch Resorption bis auf geringe Reste alles aufgenommen wird, was durch die Fermente des Darmkanales in die geeignete Form gebracht ist. Auch wird die Leber, die als ein mächtiges Schutzorgan zwischen den vom Darm kommenden Blutstrom und den großen Kreislauf gelagert ist, auch dann, wenn aus dem Darm größere Mengen von Produkten bakterieller Tätigkeit zur Resorption gelangen, noch regulierend eingreifen können. Sie verbindet geeignete Produkte mit den genannten Paarlingen. Manche Verbindung wird erst abgebaut und umgewandelt, bis sie zur erwähnten Synthese geeignet ist, wieder andere werden vollständig abgebaut. Versagt die Leber aus irgend einem Grunde, dann können vielleicht schon geringe Mengen von Stoffwechselprodukten der Bakterien zu schweren Schädigungen führen. Vielleicht darf die Beobachtung, daß Hunde, deren Darmblut künstlich durch Anlegung der *Eck*schen Fistel unter Umgehung der Leber in die Vena cava geleitet wird, besonders leicht Vergiftungserscheinungen zeigen, wenn sie eiweißreiche Nahrung aufnehmen, im Sinne eines durch dieses Organ bewirkten Schutzes gedeutet werden.[1])

Die Verbindungen Kresol, Phenol und Indol werden ganz allgemein als charakteristische Stoffwechselprodukte bestimmter, den Darm bevölkernder Bakterien aufgefaßt. Ihre Bildung jenseits des Darmkanales durch Gewebszellen wird im allgemeinen für ausgeschlossen betrachtet. Wir müssen gestehen, daß eine restlose Sicherung einer solchen Annahme zur Zeit nicht vorliegt. Im Gegenteil eröffnet der Umstand, daß Beobachtungen bekannt sind, wonach der tierische Organismus einen Teil der genannten Verbindungen in seinen Zellen abbauen kann, die Möglichkeit, daß er sie auch zu erzeugen vermag. Sie entstehen in den Zellen vielleicht nur in ganz geringen Mengen und werden sofort weiter zerlegt. Die Kuppelung der erwähnten Produkte an Schwefelsäure, Glukuronsäure und Glykokoll ist vielleicht bestimmten Zellarten vorbehalten. Vor allem kommt den

[1]) *M. Hahn, O. Massen, M. Nencki* und *J. Pawlow:* Archiv f. experim. Path. und Pharm. **32**. 161 (1892). — *F. Fischler:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **104**. 300 (1911). — Dieser Autor konnte durch Eingabe von Säure die Vergiftungserscheinungen bekämpfen, bzw. durch rechtzeitige Säurezufuhr sie verhindern. Vielleicht wirkte die Säure indirekt, indem sie die Tätigkeit der Darmflora einschränkte.

Leberzellen diese Fähigkeit zu. Die Synthese tritt vielleicht nur dann in Funktion, wenn eine gewisse Menge an den Verbindungen Phenol, Kresol und Indol überschritten wird. Mit der eingetretenen Synthese mit den erwähnten Produkten ist die Abbaufähigkeit aufgehoben. Die vom Darm her resorbierten Abbaustufen bestimmter Aminosäuren, wie Phenol, Kresol, Indol, werden offenbar immer in der Hauptsache gekuppelt. Man wird im allgemeinen, mögen die Dinge nun liegen wie sie wollen, die im Harn auftretenden Mengen an Kresol, Phenol und Indol auf die Tätigkeit der Darmflora beziehen dürfen; denn wenn auch die Körperzellen die Fähigkeit besitzen sollten, jene Produkte aus bestimmten Aminosäuren zu erzeugen, so würden sie im allgemeinen doch nicht zum Vorschein kommen, weil sie dem weiteren Abbau unterliegen. Eine andere Frage ist die, ob es nicht Fälle gibt, bei denen diese Zerlegung gestört oder gehemmt ist. In diesem Falle müßte es zu einer Anhäufung dieser Verbindungen jenseits der Darmwand kommen. Die Kuppelung und die damit verbundene Entgiftung würden nicht rasch genug einsetzen können. Es müßten Folgeerscheinungen aller Art einsetzen. Manche bisher unerklärbare Störung des Wohlbefindens läßt sich vielleicht mit derartigen Vorgängen in Zusammenhang bringen, doch liegen bisher nur Vermutungen und keine zwingenden Beweise vor. Immerhin muß der ganzen Frage der Bildung von Kresol, Phenol und Indol und vor allem auch von Aminen und andersartigen Abbauprodukten in den Zellen und der Störung des normalen Ablaufs der raschen weiteren Zerlegung der einzelnen Abbaustufen erhöhtes Interesse entgegengebracht werden.

Schließlich wollen wir nicht unerwähnt lassen, daß wir ohne Zweifel mit unseren Nahrungsmitteln immer kleine Mengen der oben erwähnten Verbindungen aufnehmen. Besonders reich an Aminen ist der Käse. Aus ihm konnte z. B. Tyranin gewonnen werden.[1]) Histamin ist wiederholt als Bestandteil der Nahrung, z. B. im Fleisch festgestellt worden.[2])

---

[1]) *E. Winterstein* und *Alb. Küng:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **59**. 138 (1909).
[2]) Vgl. *J. Abel* und *S. Kubota:* J. of Pharm. **13**. 243 (1919).

Vorlesung XXVI.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

10.

Verhalten der von der Darmwand aufgenommenen Abbaustufen der Proteine jenseits des Darmkanals.

Der Darminhalt enthält unter normalen Verhältnissen Peptone und Aminosäuren. In den dem Dickdarm benachbarten Teilen des Ileums trifft man außerdem meistens auch Abbaustufen von aromatischen Aminosäuren an. Im Dickdarminhalt sind sie wohl immer vorhanden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß im ganzen Dünndarm beständig Abbaustufen des Eiweißes von Bakterien zu ihren Zwecken verwertet werden. Es brauchen nicht nur jene Produkte zu entstehen, die nach stattgehabter Resorption zum Teil durch Kuppelung mit Schwefelsäure, Glukuronsäure oder Glykokoll vor der weiteren Zerlegung bewahrt werden und infolgedessen im Harn zum Vorschein kommen. Es können Fettsäuren, Oxysäuren oder auch Alkohole gebildet werden, je nach der Art der Zusammensetzung der Bakterienflora und den herrschenden Bedingungen. Auf alle Fälle wird unter normalen Verhältnissen immer nur ein kleiner Teil des aufgenommenen Eiweißes von den Bewohnern des Darmes verwendet. Der bei weitem größte Teil der Eiweißabbaustufen kommt direkt zur Resorption. Wir haben bereits hervorgehoben, daß es zurzeit ganz unmöglich ist, die Frage nach der Art der zur Aufnahme gelangenden Produkte sicher zu beantworten. Unzweifelhaft werden beständig Aminosäuren aufgenommen. Daneben kann es sehr wohl auch zur Resorption von Peptonen kommen.

Wir kommen nun zu der wichtigen Frage; was aus den von der Darmwand aufgenommenen Eiweißabbauprodukten wird. A priori sollte man glauben, daß dieses Problem nicht allzuschwer zu lösen sei, kann man doch z. B. einem Hunde große Mengen Eiweiß zu fressen geben und feststellen, daß innerhalb relativ kurzer Zeit — in 6 bis 8 Stunden — das aufgenommene Material fast vollständig aus dem Darm verschwunden ist. Es ist somit nur notwendig, innerhalb dieser Zeit nachzusehen, was aus den aufgenommenen Produkten wird! So einfach die Fragestellung ist, so schwierig ist ihre Beantwortung!

Der Abbau der Proteine und Peptone vollzieht sich im Darmkanal stufenweise. Der vom Magen dem Darme übergebene

Chymus wird auf eine durch Faltenbildung — Zotten — gewaltig vergrößerte Oberfläche ausgebreitet. Er wird von den Sekreten der Darmschleimhaut und der Pankreasdrüse und ferner von Galle durchtränkt. Der Abbau setzt sofort energisch ein. Gleichzeitig werden die gebildeten Abbaustufen durch die peristaltischen Bewegungen des Darmes weiter geschoben. Sie kommen mit neuen Sekretmengen in Berührung. Die Bedingungen, unter denen der Abbau sich vollzieht, wechseln. Die Reaktion, die in dem oberen Teil des Darmes noch ausgesprochen sauer ist, verliert in den tieferen Abschnitten des Jejunums und im Ileum mehr und mehr den sauren Charakter. Es werden im Darme beständig Abbaustufen gebildet, die zur Resorption geeignet sind. Sie entstehen normalerweise immer nur in kleiner Menge an den verschiedensten Teilen des langen Dünndarms. Bald wird hier etwas aufgenommen, bald dort. Fortwährend strömt an den Zellen des Darmes Blut und ferner Lymphe vorbei. Beide Flüssigkeiten sind durch die ungezählten Kapillaren, die jede einzelne Zotte versorgen, auf eine gewaltig große Oberfläche ausgebreitet.

Die aufgenommenen Produkte können in den Zellen des Darmes Halt machen, sie können jedoch auch sofort an das Blut und die Lymphe weiter gegeben werden. Es ist jedoch auch möglich, daß schon innerhalb der Darmwand Veränderungen vor sich gehen. Den aufgenommenen Spuren von Abbauprodukten zu folgen, ist außerordentlich schwierig. Es bestehen nämlich alle Zellen des tierischen Organismus und auch alle Zwischensubstanzen, wie Bindegewebe usw., vornehmlich aus Eiweiß. Auch das Blut enthält große Eiweißmengen. Ferner werden im Organismus beständig Eiweißstoffe zerlegt. Es entstehen, wie wir bald erfahren werden, in den Zellen Peptone und Aminosäuren. Die letzteren werden weiter abgebaut. Zwischenprodukte im Abbau von Aminosäuren, solche selbst und ihre letzten Abbauprodukte können beständig dem Blute übergeben werden. Wie sollen wir entscheiden, ob ein im Blute gefundenes Produkt soeben vom Darme aufgenommen worden ist oder irgend einer Zelle des Körpers entstammt?!

Die ganze Fragestellung würde viel einfacher zu beantworten sein, wenn von der Darmwand aus dem Chymus eigenartige, charakteristische Abbaustufen aufgenommen würden, oder wenn jenseits des Darmes Produkte entstehen würden, die sich ohne weiteres in direkte Beziehung zur Resorption von Eiweißabbaustufen bringen ließen. Endlich würde unzweifelhaft das ganze Problem nach der Art der den Körperzellen zugeführten Eiweißabbaustufen schon längst klar entschieden sein, wenn der tierische Organismus in irgend einem Organ Lagerstellen besäße, die von aufgenommenen Verbindungen, die zum Eiweiß in Beziehung stehen, gespeist würden. Wohl kann nach neueren Beobachtungen die Leber Eiweiß in gewissem Umfange speichern[1]), wir sind jedoch nicht imstande, wie das bei den Kohlehydraten und Fetten der Fall ist, Eiweiß in gewissen Grenzen nach Belieben zum Ansatz zu bringen. Wir finden vielmehr die zunächst überraschende Tatsache, daß mit der Zunahme der in Form von Eiweiß verfütterten Stickstoffmenge bei gleichbleibender Zufuhr von stickstofffreien

[1]) Vgl. *W. Berg:* Biochem. Zeitschr. **61**. 428 (1914). — *W. Berg* und *C. Cahn-Bronner:* Ebenda. **61**. 434 (1914). — *Hans Stübel: Pflügers* Archiv. **185**. 74 (1920). — *P. Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **186**. 254 (1921).

Nahrungsstoffen — Kohlehydraten und Fetten — die Ausfuhr stickstoffhaltiger Stoffwechselendprodukte annähernd Schritt hält. Je mehr Eiweiß wir zuführen, um so mehr stickstoffhaltige Produkte erscheinen im Harn. Wir dürfen aus dieser Erscheinung nun nicht, wie dies früher oft geschehen ist, den Schluß ziehen, daß der ausgeschiedenen Stickstoffmenge ein vollständiger Verbrauch der das Eiweiß aufbauenden Bestandteile entspricht. Es hat vielmehr die exakte Untersuchung des Eiweißstoffwechsels und besonders des Verhaltens der Aminosäuren im Zellstoffwechsel ergeben, daß wir bei der Beurteilung des Eiweißumsatzes nicht, wie es allgemein üblich war, nur die im Eiweiß aufgenommene Menge Stickstoff der im Harn ausgeschiedenen und im Kot verbliebenen Stickstoffmenge gegenüberstellen dürfen. Es verläßt nämlich, wie wir gleich erfahren werden, nur ein relativ kleiner Teil des Kohlenstoffs des Eiweißes den Organismus mit dem Stickstoff zusammen. Der übrige Kohlenstoff tritt, wie wir bereits wiederholt hervorgehoben haben, in Beziehungen zu Kohlehydraten und vielleicht auch zu Fetten. Es können somit sehr wohl Teile des aufgenommenen Eiweißes gespeichert werden, nur muß zuvor der Stickstoff austreten und zugleich eine Umwandlung erfolgen, welche die direkte Beziehung zum Eiweiß bzw. zu seinen Bausteinen löst.

Diesem Umbau von Aminosäuren in Zucker können wir leider bei Untersuchungen, die den Stoffwechsel des ganzen Tieres betreffen, nicht direkt folgen. Wir können ihn nur in seiner Gesamtheit aus Stoffwechselversuchen erschließen und ihn durch Versuche am überlebenden Organ wahrscheinlich machen. Diese Umwandlung vollzieht sich sicher nicht in großem Umfange auf einmal, sondern immer nur bald hier, bald dort in kleineren Schüben.[1]) Daher kommt es, daß wir den Zwischenstufen der Überführung von Aminosäuren in Traubenzucker in den Geweben und auch im Blute nicht begegnen. Wird es einmal möglich sein, Spuren von einzelnen Verbindungen zu folgen, dann wird gewiß auch hier mancher Weg, den bestimmte Produkte zurücklegen, bis sie in andere übergeführt sind, klar sichtbar werden. Vorläufig vermögen uns die Beziehungen der Bausteine der Proteine zu den Kohlehydraten nichts über die Art der vom Darm aufgenommenen Eiweißabbaustufen und der zum Transport gelangenden auszusagen.

Da wir die gestellte Frage nach der Art der vom Darm aufgenommenen Eiweißabbaustufen und die Form, in der ihre Überführung zu den Körperzellen erfolgt, nicht eindeutig beantworten können, so bleibt uns nichts anderes übrig, als die wahrscheinlichsten Möglichkeiten zu besprechen. Zunächst müssen wir die Frage entscheiden, welchen Weg die aufgenommenen Eiweißabbauprodukte einschlagen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß im wesentlichen der Blutweg benutzt wird, doch findet ohne Zweifel stets auch ein Transport von Eiweißabkömmlingen von Seiten der Lymphe statt.[2])

Wir wollen nunmehr versuchen, den von der Darmwand aufgenommenen Produkten zu folgen. Zunächst interessiert uns ihr Ver-

---

[1]) Es scheint, daß die Leber an diesen Umwandlungen besonders beteiligt ist Vgl. *P. Junkersdorf: Pflügers* Archiv. 186. 254 (1921).

[2]) *Emil Abderhalden, Arno Ed. Lampé* und *E. S. London:* Zeitschr. f. physiol Chemie. 84. 213 (1913).

halten in der Darmwand. Wir haben gesehen, daß die aus dem Darmkanal aufgenommenen Bausteine der Fette in dieser wenigstens zum Teil zu Neutralfett zusammengefügt und dann in dieser Form durch des Ductus thoracicus dem Blute zugeführt werden. Sollten nicht auch die resorbierten Eiweißabbaustufen in den Zellen des Darmes wieder zu Eiweiß vereinigt werden? Es wäre z. B. denkbar, daß in der Darmwand von bestimmten Zellarten beständig jene Proteine gebildet werden, die sich im Blute und im besonderen am Blutplasma finden. In diesem Falle könnten wir die Zellen der Darmwand mit solchen von Drüsen vergleichen, die ja auch beständig Stoffe aufnehmen, sie umwandeln und dann nach außen oder in die Lymph- bzw. Blutbahn Sekret- bzw. Inkretstoffe abgeben, die eine ganz bestimmte Zusammensetzung haben. Genau ebenso könnten die Zellen der Darmwand aus dem aus dem Darmkanal aufgenommenen Gemisch von Verdauungsprodukten ein gleichartiges Gemenge von Verbindungen und insbesondere von Proteinen bereiten, das dann als Nährmaterial der Gewebe dem Blute übergeben würde. Auf diese Weise würden dem Blute stets quantitativ und qualitativ die gleichen Produkte zugeführt. Die Zellen des Darmes könnten bei der Synthese dieses Eiweißgemenges manchen Stoff zurückhalten, ihn umwandeln und vielleicht auch schon manche wichtige Synthese in die Wege leiten, die von bestimmten Aminosäuren ihren Ausgang nimmt. Bei dieser Überführung des heterogenen Gemisches von Abbaustufen in ein homogenes Material würden sicher viele Abfallstoffe entstehen. Bald würde dieser, bald jener Baustein unverwertbar sein. Er könnte umgewandelt oder zur weiteren Benutzung der Leber oder auch anderen Körperzellen zugeführt werden. Manches Eiweißabbauprodukt dient ferner vielleicht im tierischen Organismus auch ganz bestimmten Aufgaben und wird direkt übernommen.

Die Annahme einer Eiweißbildung in der Darmwand konnte durch keine Versuche bewiesen werden. Es wurde die Frage aufgeworfen, ob die Darmwand während der Resorption von Eiweißabbauprodukten einen höheren Gehalt an Eiweiß aufweist, als vor der Resorption.[1]) Es ließ sich kein deutlicher Unterschied feststellen. Ein solcher fehlt vielleicht deshalb, weil die Möglichkeit besteht, daß das gebildete Eiweiß sofort dem Blute übergeben wird. Ferner ist versucht worden, eine Eiweißsynthese im überlebenden Darm festzustellen. Es wurde in einen solchen ein Gemisch von Eiweißabbaustufen eingeführt. Eine Bildung von Eiweiß war nicht nachweisbar.[2]) Auch dieser Versuch schließt nicht aus, daß unter normalen Verhältnissen in der Darmwand sich eine Synthese von Plasmaproteinen vollzieht, weil ihre Bildung sich wahrscheinlich nach dem Bedarf richtet, und es sicher in hohem Maße auf die vorhandenen Bedingungen ankommt, ob ein Aufbau aus zugeführten Bausteinen eintritt. Es sei noch bemerkt, daß man selbstverständlich nicht an eine Bildung einzelner Zellproteine in der Darmwand denken darf. Die Zellen der Darmwand können ja nicht über den Eiweißbedarf der einzelnen Körperzellen unterrichtet sein. Wohl aber ist die Möglichkeit gegeben, daß vom Darme aus je nach Bedarf die Menge der Plasma-

[1]) *Emil Abderhalden* und *E. S. London:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. 251 (1910).
[2]) *Peter Rona:* Biochem. Zeitschr. 46. 307 (1912).

eiweißstoffe ergänzt wird. Diese stellen offenbar — zum Teil wenigstens — das Nährmaterial der Körperzellen dar. Die erfolgreichen Versuche von *Carrel*[1]), dem es gelang, Gewebe in Blutplasma zu züchten und sie zur Zellvermehrung zu bringen, beweisen ohne Zweifel, daß die Organzellen auf Kosten der im Plasma enthaltenen Stoffe leben können. Sicher kommen auch die vorhandenen Eiweißstoffe in Betracht, denn der Gehalt des Blutes an nicht eiweißartigen, stickstoffhaltigen Produkten ist sehr gering. Leider sind bis jetzt noch keine eindeutigen Beobachtungen über die wirkliche Zunahme der explantierten, in Plasma gezüchteten Gewebe an neugebildetem Material gemacht worden.

Eine weitere Möglichkeit ist die, daß in der Darmwand die aufgenommenen Eiweißabbaustufen weiter verändert werden. Einmal könnten etwa aufgenommene Peptone vollständig zu Aminosäuren abgebaut werden. Es könnte jedoch auch eine Umwandlung der einzelnen Aminosäuren sich vollziehen. Es wäre z. B. denkbar, daß aus ihnen Traubenzucker gebildet wird, oder sich Beziehungen zu anderen Verbindungen anbahnen. Diese Umwandlung brauchte nicht alle aufgenommenen Aminosäuren zu betreffen. Nun wissen wir, daß der Abbau der Aminosäuren in den Geweben in der Regel in der Weise erfolgt, daß frühzeitig die Aminogruppe abgespalten wird. Es müßte somit im Falle eines umfangreicheren Abbaues von Aminosäuren in der Darmwand während der Periode der Aufnahme von Eiweißabbauprodukten aus dem Darmkanal im Blute in größerer Menge Ammoniak erscheinen. In der Tat finden sich Angaben, daß während der Verdauung von Eiweißstoffen das Blut der Pfortader einen erhöhten Gehalt an diesem aufweise.[2]) Dieser Befund ist nicht eindeutig. Es kann sich auch um Ammoniak handeln, das im Darmkanal entstanden ist. Wir haben ja erfahren, daß Bakterien Ammoniak aus Eiweißbausteinen abspalten, denn nur auf diesem Wege ist die Entstehung von Phenol und Indol aus den entsprechenden Aminosäuren möglich. Daß das im Blute auftretende Ammoniak zum großen Teil durch Resorption aus dem Dickdarm in dieses gelangt, hat *Folin*[3]) durch direkte Beobachtungen über seine Herkunft gezeigt.

Es liegen keine Beweise für die Annahme vor, daß in der Darmwand resorbierte Eiweißabbauprodukte in irgendwie in Betracht kommenden Mengen über die Aminosäuren hinaus verändert werden. Selbstverständlich werden die Zellen der Darmwand genau so, wie die übrigen Organzellen beständig Eiweiß bzw. Aminosäuren umsetzen. Jede einzelne wird solche ihrer Aminogruppe berauben und den Abbau weiter führen können. Es ist jedoch nicht erwiesen, daß die Zellen der Darmwand über ihren eigenen Bedarf hinaus Aminosäuren zerlegen.

[1]) *Alexis Carrel* und *M. T. Burrows:* Journ. Americ. med. Ass. 1379 (1910). — Vgl. weitere Literatur im Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. **5**. 836 (1912); **6**. 519 (1912). — Ferner *Albert Oppel:* Zentralbl. f. Zoologie, allgem. u. experim. Biologie. **3**. 209 (1913).

[2]) *M. Hahn, O. Massen, M. Nencki* und *J. Pawlow:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **32**. 161 (1896). — *M. Nencki, J. Pawlow* und *J. Zaleski:* Ebenda. **37**. 26 (1896). — Vgl. auch *O. Cohnheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 9 (1901); **35**. 396 (1902).

[3]) *Otto Folin* und *W. Denis:* Journ. of Biol. Chem. **11**. 161 (1912).

Es bleibt nun noch die folgende Möglichkeit. Die aus dem Darmkanal aufgenommenen Eiweißabbaustufen durchwandern als solche das Darmepithel und gehen in das Blut über. Zunächst gelangen sie in die Pfortader und in dieser zur Leber. Es ergibt sich die Frage, ob dieses Organ Eiweißabbauprodukte verändert oder aber direkt durchläßt. Im einen Falle würden wir die resorbierten Eiweißabbaustufen nur im Pfortaderblut antreffen, im anderen wären sie auch im Blute des übrigen Kreislaufes zugegen. Es ist lange Zeit unermüdlich nach Aminosäuren und Peptonen im Blute geforscht worden, ohne daß es gelungen wäre, zu eindeutigen Resultaten zu gelangen. Einzig im Rinderblut wurde freies Glykokoll aufgefunden[1]), doch dürfte dieser Befund kaum mit der Resorption von Aminosäuren aus dem Darmkanal in Zusammenhang stehen, weil die Eiweißkörper der Nahrung im allgemeinen nur über geringe Glykokollmengen verfügen. Das festgestellte Glykokoll entstammt ohne Zweifel dem Zellstoffwechsel. Wir werden noch erfahren, daß der tierische Organismus diese Aminosäure in großen Mengen bilden kann. Der Umstand, daß bis vor kurzem weder Aminosäuren noch Peptone im Blute aufgefunden werden konnten, kann mehrere Ursachen haben. Einmal ist es wohl möglich, daß die Spuren von Aminosäuren, die in jedem Zeitpunkt zur Resorption gelangen, sofort den Geweben zugeführt und dort festgehalten werden. Wir können ja immer nur das Blut in einem bestimmten Augenblick dem Organismus entnehmen und auf diese Weise auf jene Aminosäuren fahnden, die sich eben auf dem Wege vom Darm zu der Leber bzw. zu den übrigen Geweben befinden. Es ist versucht worden, Vergleiche zwischen dem Gehalt des Blutes an Aminosäuren vor, während und nach stattgehabter Eiweißverdauung zu ziehen. Die Resultate waren nicht befriedigend.

Man mußte ferner mit der Möglichkeit rechnen, daß die Aminosäuren in irgend welchen Zellen zum Transport gelangen. Es wäre ja möglich, daß die weißen und auch die roten Blutkörperchen sich mit solchen beladen.[2]) Ferner ist wiederholt die Vermutung geäußert worden, es könnten die Proteine des Blutplasmas und vielleicht auch der Lymphe Aminosäuren locker binden. Es ist schwer, diese Möglichkeiten eindeutig zu prüfen. Die Zellen des Blutes brauchen für ihren eigenen Stoffwechsel Eiweißstoffe bzw. Aminosäuren. Ferner wissen wir, daß sie über Fermente verfügen, die Eiweiß und Peptone spalten können. Wie alle anderen Körperzellen werden auch die roten und weißen Blutkörperchen aus Eiweiß Aminosäuren bilden. Ein Gehalt der Zellen des Blutes an bestimmten Stoffen darf somit nicht ohne weiteres mit einer Überführung nach den Geweben in Verbindung gebracht werden.[3])

Die wichtigste Ursache des Versagens der bisherigen Versuche, im Blute Eiweißabbauprodukte nachzuweisen, liegt ohne Zweifel in der Methodik. Zunächst ist versucht worden, den Gehalt des Blutes an stickstoffhaltigen Produkten nicht eiweißartiger Natur im Hungerzustand und während der Verdauung von Eiweiß fest-

[1]) *A. Bingel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 57. 382 (1908).
[2]) Vgl. hierzu auch *A. Constantino:* Biochem. Zeitschr. 55. 402, 411 (1913).
[3]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* und *H. Kürten: Pflügers* Archiv. 189. 311 (1921).

zustellen.[1]) Die Ergebnisse waren widersprechend. Offenbar war die restlose Beseitigung der Eiweißstoffe nicht immer gelungen. Nach Verbesserung der Methodik der Stickstoffbestimmung in kleineren Mengen von Blut und Verwendung einer zweckmäßigen Art der Enteiweißung ist es *Folin* und *Denis*[2]) gelungen, zu zeigen, daß während der Aufnahme von Eiweißabbaustufen von seiten des Darmes im Blute die Menge jener stickstoffhaltigen Verbindungen ansteigt, die nicht eiweißartiger Natur sind. Ferner konnten diese Forscher durch Bestimmung einzelner stickstoffhaltiger Bestandteile des Blutes, wie des Kreatins, des Harnstoffes, des Ammoniaks, es sehr wahrscheinlich machen, daß die Vermehrung der nicht Eiweiß darstellenden Verbindungen im Blute auf eine Zunahme von Aminosäuren zu beziehen ist. *Meyer* und *van Slyke*[3]) konnten diesen Wahrscheinlichkeitsschluß noch dadurch stützen, daß sie nicht nur den Stickstoffgehalt des enteiweißten Blutes bestimmten, sondern auch die Menge des Aminostickstoffs. Wir haben früher erwähnt[4]), daß das Eiweiß über nur wenige freie Aminogruppen verfügt. Je weiter es abgebaut wird, um so mehr Aminogruppen werden frei. Vergleicht man in einem Gemisch von Eiweißabbauprodukten das Verhältnis von Gesamtstickstoff zum Aminostickstoff, dann kann man beurteilen, ob es viele einfachere Eiweißabbaustufen oder gar Aminosäuren enthält. Schließlich ist es noch geglückt[5]), mittels Triketohydrindenhydrat, eines Reagenzes, das mit Aminosäuren, Polypeptiden und Peptonen auch in großer Verdünnung eine Blaufärbung gibt, zu beweisen, daß während der Verdauung von Eiweiß das Blut eine deutliche Zunahme von solchen Verbindungen zeigt, die sicher nicht Eiweiß sind, denn sie dialysieren leicht.[6])

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindeutig, daß während der Aufnahme von Eiweißabbauprodukten im Blute Verbindungen auftreten, die nicht Eiweiß sind, dagegen zu Eiweißabbaustufen direkte Beziehungen haben. Diese Produkte, die auch dann zu finden sind, wenn man Peptone oder direkt Aminosäuren in den Darmkanal einführt, können der Gruppe der Peptone angehören oder aber Polypeptide und endlich

---

[1]) Vgl. hierzu u. A.: *Gustav v. Bergmann* und *Leo Langstein: Hofmeisters* Beitr. **6**. 27 (1904). — *G. v. Bergmann:* Ebenda. **6**. 40 (1904). — *H. Hohlweg* und *H. Meyer:* Ebenda. **11**. 381 (1908). — *H. Pringle* und *W. Cramer:* Journ. of Physiol. **37**. 158 (1908).

[2]) *Otto Folin* und *W. Denis:* The Journ. of biol. Chem. **11**. 87, 493 (1912); **12**. 141 (1912); **12**. 253 (1912). — Vgl. auch zu diesem Problem *O. Folin:* Americ. Journ. of Physiol. **13**. 117 (1905). — *Otto Folin* und *H. Berglund:* The J. biol. Chem. **51** 395 (1922). — Vgl. ferner *Paul György* und *Edgar Zunz:* Journ. of biol. Chem. **21**. 511 (1915).

[3]) *Donald, D. van Slyke* und *Gustav M. Meyer:* Journ. of biol. Chem. **12**. 399 (1912). — Vgl. auch *H. Delaunay:* Contribution à l'étude du rôle des acides aminés dans l'organisme animale. A. Destout, ainé et Cie., Bordeaux 1910. — *E. S. London, N. A. Dobrowolskaja* und *A. D. Wolkow:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 325, 334 (1913).

[4]) Vgl. S. 373 ff.

[5]) *Emil Abderhalden* und *Arno Ed. Lampé:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **81**. 473 (1912).

[6]) Der Umstand, daß auch andere Verbindungen als Eiweiß und seine Abkömmlinge mit Triketohydrindenhydrat reagieren [vgl. *W. Halle, E. Loewenstein* und *E. Přibram:* Biochem. Zeitschr. **55**. 357 (1913); *Carl Neuberg:* Ebenda. **56**. 495 (1913)], vermag die Beweiskraft dieser Versuche nicht zu erschüttern, weil unter den angewandten Bedingungen kaum andere Produkte für die Farbreaktion in Betracht kommen, und außerdem schließlich die Isolierung von Aminosäuren geglückt ist.

Aminosäuren sein. Nun haben frühere Versuche schon ergeben, daß das Blutplasma unter normalen Umständen keine Produkte enthält, welche die Biuretreaktion geben und nicht eiweißartiger Natur sind.[1]) Auch neuere, mit besonders scharfen Methoden durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, daß die Zunahme des Blutes an nicht eiweißartigen Produkten auf Verbindungen entfällt, die keine Biuretreaktion geben.[2]) Es können somit jene stickstoffhaltigen, dialysierbaren, nicht koagulierenden, während der Resorption von Eiweißabbauprodukten an Menge zunehmenden Produkte nur noch Peptone, die die genannte Farbreaktion nicht zeigen, ferner einfacher zusammengesetzte Polypeptide und endlich Aminosäuren sein. Es sei gleich erwähnt, daß alle Beobachtungen dafür sprechen, daß im Blute während der Verdauung der Proteine Aminosäuren in vermehrter Menge zugegen sind.

Es darf nicht verschwiegen werden, daß die vorliegenden Beobachtungen die Anwesenheit von Aminosäuren im Blute nur sehr wahrscheinlich machen, jedoch nicht direkt beweisen. Als letztes Glied der ganzen Beweisführung mußte die Darstellung von Aminosäuren aus Blut gefordert werden. Es ist nun gelungen, durch Dialyse großer Mengen von Blut Aminosäuren nachzuweisen, und zwar sind alle bis jetzt bekannten Eiweißbausteine aus diesem in reinem Zustand isoliert worden.[3])

Es sei gleich hervorgehoben, daß sowohl im Pfortaderblut, als auch im übrigen Blut Aminosäuren anzutreffen sind. Dagegen stößt man, wie schon oben hervorgehoben, nirgends auf Verbindungen, die die Biuretreaktion geben und nicht eiweißartiger Natur sind. Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß entweder die im Darminhalt nachgewiesenen Peptone vor ihrer Resorption vollständig bis zu Aminosäuren oder doch zu Verbindungen abgebaut werden, die die Biuretreaktion nicht mehr geben, oder es vollzieht sich dieser Abbau in der Darmwand. Der Leber dürfte kaum eine Rolle bei der Überführung resorbierter zusammengesetzter Verbindungen in ihre Bausteine zukommen, denn man findet auch dann keine die Biuretreaktion gebenden Stoffe im Blute, wenn sie mittels der *Eck*schen Fistel ausgeschaltet worden ist.[4]) Allerdings sind Versuche dieser Art nie ganz eindeutig, weil die Leber ja in Wirklichkeit nicht ganz aus dem Kreislauf entfernt ist. Sie steht noch mit ihm durch die Leberarterie und die Lebervenen in Verbindung. Immerhin müßten sich im vorliegenden Falle dann, wenn von der Darmwand Peptone ins Blut entlassen würden, im Körperblute solche nachweisen lassen, denn diese Verbindungen könnten erst dann zur Leber gelangen, nachdem sie den übrigen Kreislauf durchlaufen haben.

Dürfen wir aus der Tatsache, daß während der Verdauung der Proteine und der mit ihr parallel gehenden Resorption von

[1]) Vgl. S. 503.

[2]) Zahlreiche eigene Beobachtungen.

[3]) *Emil Abderhalden:* Z. f. physiol. Chemie. **114**. 250 (1921). — *J. Abel* demonstrierte auf dem internationalen Physiologenkongreß in Groningen (September 1913) ein Verfahren, um aus dem Blute dialysierbare Stoffe abzuscheiden. Er läßt das Blut des lebenden Tieres durch Dialysierschläuche strömen und wieder in den Körper zurückfließen. Mit diesem Verfahren ist es *Abel* ebenfalls geglückt, Aminosäuren im Blute nachzuweisen. — Vgl. auch *A. Slosse:* Arch. internat. de physiol. 18. 242 (1921).

[4]) *Emil Abderhalden, Casimir Funk* und *E. S. London:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 279 (1907).

Eiweißabbaustufen im Blute Aminosäuren auftreten, den Schluß ziehen, daß den Körperzellen das aufgenommene Eiweiß ausschließlich in Form von Aminosäuren zugeführt wird?[1]) Es ist verlockend, anzunehmen, daß eine einheitliche Form der Übermittlung der dem Eiweiß zugehörenden Verbindungen vorhanden ist. Es würden in dem Falle, daß nur Aminosäuren zum Transport gelangen, die Gewebe die einzelnen Eiweißbausteine nach Bedarf aufnehmen und verwenden können In der Tat ist es auch geglückt zu zeigen, daß insbesondere das Muskelgewebe während des Transportes der nicht eiweißartigen, stickstoffhaltigen Verbindungen eine beträchtliche Zunahme an diesen Stoffen zeigt.

Wir können die gestellte Frage am besten beantworten, wenn wir mitteilen, welche Anforderungen an die strikte Beweisführung, daß die Aminosäuren die einzige Form des „Eiweißtransportes" darstellen, zu stellen sind. Zunächst genügt der qualitative Nachweis der Aminosäuren durchaus nicht, um festzustellen, ob die Gesamtheit der vom Darm aufgenommenen Eiweißabbauprodukte den Körperzellen in Form von Aminosäuren zugeführt werden. Hier können nur quantitative Untersuchungen eine eindeutige Entscheidung bringen. Man wird durch zahlreiche Versuche zu prüfen haben, wie groß die Vermehrung des Blutes an Aminosäuren innerhalb bestimmter Zeiten ist. Daran anschließend wird man festzustellen haben, in welcher Zeit sich die Resorption einer bestimmten Menge von in den Darmkanal eingeführten Proteinen vollzieht.

Der einfache Nachweis von Aminosäuren im Blute läßt mannigfaltige Deutungen zu. Es könnte nämlich auch dann zu einem Übergange von solchen in dieses kommen, wenn in der Darmwand Plasmaproteine gebildet würden. Wie die vergleichende Untersuchung der Zusammensetzung der verschiedenen Proteine ergeben hat, besitzen diese zwar die gleichen Aminosäuren, jedoch finden sich in den Mengenverhältnissen, in denen die einzelnen Bausteine vorhanden sind, große Unterschiede. Würden die Zellen der Darmwand aus dem resorbierten Gemisch von Aminosäuren und vielleicht auch von zusammengesetzten Eiweißabbaustufen bestimmte Eiweißstoffe aufbauen, dann würden ohne Zweifel viele Aminosäuren übrig bleiben, für die keine Verwendung vorhanden ist. Es würde sich die Verwendbarkeit jeder einzelnen Aminosäure nach der im Minimum vorhandenen richten — vorausgesetzt, daß keine Umwandlung der einen Aminosäure in andere eintritt.[2])

Ferner muß noch das folgende Bedenken beseitigt werden. Wir beobachten, daß auch im Hunger beständig im Harn stickstoffhaltige Produkte auftreten, von denen wir wissen, daß sie mit dem Eiweißstoffwechsel in Zusammenhang stehen. Es muß nach allen Beobachtungen in den Körperzellen stets Eiweiß zum Abbau kommen. Wir können seine Menge auf ein Minimum einschränken, indem wir reichlich stickstofffreie Nahrungsstoffe verfüttern. Es gelingt jedoch niemals, den Eiweißstoffwechsel auch nur für kurze Zeit ganz zum Stillstand zu bringen. Verfüttern wir Eiweiß, dann erscheint im Harn je nach den Versuchsbedingungen und dem Zustand

[1]) Vgl. hierzu auch *John J. Abel, M. C. Pincoffs* und *C. A. Rouiller*: Americ. J. of Physiol. **44**. 320 (1917).

[2]) *Emil Abderhalden:* Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 5. 647 (1904).

des Tieres eine seinem Stickstoffgehalt mehr oder weniger vollständig entsprechende Menge Stickstoff. Es fragt sich nun, ob dieser Stickstoff unmittelbar auf das aufgenommene Eiweiß zurückzuführen ist oder aber, ob er wenigstens zum Teil immer Proteinen entstammt, die schon vorher in den Zellen vorhanden waren. Es spricht alles dafür, daß die Herkunft des im Harn erscheinenden Stickstoffes eine mannigfaltige ist. Sicher werden ununterbrochen Eiweißstoffe der Körperzellen zerlegt und durch neues Eiweiß ersetzt. Es wäre denkbar, daß bei reichlichem Angebot von Eiweißbausteinen der Abbau innerhalb der Zellen ein gesteigerter ist, und der Ersatz durch Proteine, die aus den zugeführten Aminosäuren gebildet werden, ein besonders lebhafter ist. Sei dem nun, wie ihm wolle, jedenfalls — und das ist für uns die Hauptsache — ist erwiesen, daß die Körperzellen selbst Eiweiß zu Aminosäuren abbauen können. Es fragt sich nun, was aus ihnen im einzelnen Falle wird. Sie können in den Zellen selbst weiter abgebaut werden. Sie können jedoch auch ins Blut übergehen und zum Transport kommen. Diese letztere Möglichkeit führt zu der Forderung, daß in jedem einzelnen Falle ausgeschlossen wird, daß die im Blute und auch in den Geweben beobachteten Aminosäuren dem Zellstoffwechsel entstammen. Die Tatsache jedoch, daß während der Aufnahme von Eiweißabbaustufen von Seiten der Darmwand eine Vermehrung des Gehaltes des Blutes an Produkten eintritt, die wahrscheinlich zum größten Teile und vielleicht vollständig den Aminosäuren angehören, macht es im höchsten Maße wahrscheinlich, daß diese Verbindungen vom Darme aus in den Kreislauf gelangen. Es wäre gesucht, wollte man annehmen, daß während der Resorption von Eiweißabbaustufen auch die Körperzellen in vermehrtem Maße Eiweiß zum Abbau bringen und dem Blute Aminosäuren übergeben. Immerhin muß dieser Möglichkeit gedacht werden.

Überblickt man die bisherigen Ergebnisse der Erforschung des Schicksals der Eiweißstoffe im tierischen Organismus, dann ergibt sich mit größter Wahrscheinlichkeit, daß die Aminosäuren im Mittelpunkt des ganzen Eiweißstoffwechsels stehen. Über sie führt die Umwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen. Sie bilden den Ausgangspunkt von Synthesen aller Art, und über sie geht auch der Abbau zu den Endprodukten des Eiweißstoffwechsels.

Die Aminosäuren werden von den einzelnen Körperzellen in mannigfaltiger Weise verwendet. Einmal dienen sie zum Aufbau von Eiweiß. Jede Zelle enthält in der ganzen Organismenwelt mehrere Eiweißkörper. Je nach der Art der Zelle sind diese verschieden beschaffen. Jede Tierart hat eigene Eiweißstoffe und auch jedes Organ bildet in jeder Organismenart wieder, wie die chemische Untersuchung zeigt, besondere Proteine. Es ist wohl möglich, daß jede Zelle Proteine ganz verschiedener Bedeutung enthält. Es ist denkbar, daß es Eiweißkörper gibt, die ausschließlich Bausteine der Zelle sind. Andere dagegen bilden vielleicht das Ausgangsmaterial zu mannigfachen Vorgängen. Es könnte auch sein, daß in gewissem Sinne jede einzelne Zelle Reserveeiweiß enthält. Es ist nicht auf bestimmte Zellen festgelegt und wird vielleicht nach Verbrauch immer wieder ersetzt. Es tritt nicht in Erscheinung, wie das Reservefett und das Glykogen, weil es sich nicht von dem übrigen Eiweiß der Zelle abhebt. Vielleicht werden weitere Fortschritte auf dem Gebiete der Eiweißchemie

eine Unterscheidung der einzelnen Zellproteine ermöglichen. Vorläufig sind wir auf die Fermente als feinste Reagenzien auf Unterschiede im Aufbau nahverwandter Verbindungen angewiesen. Wir finden in der ganzen Organismenwelt neben den abbaufähigen Verbindungen auch die zugehörigen Fermente. Ein sehr schönes Beispiel für diese Tatsache ergeben die mannigfaltigen Glukoside der Pflanzenwelt. Stets treffen wir mit diesen auch Fermente an, das sie in ihre Bausteine zerlegen können. Es war zu erwarten, daß auch die Zellen des tierischen Organismns über Fermente verfügen, die Eiweißstoffe abbauen können. Die Fahndung auf solche hat ergeben, daß sowohl Proteasen in allen Körperzellen anzutreffen sind, als auch Fermente, die Peptone und Polypeptide bis zu Aminosäuren abzubauen vermögen. Würde die Annahme eines allen Körperzellen zukommenden, in gewissem Sinne für den täglichen Bedarf bestimmten Reserveeiweißes in der Form zutreffen, daß dieses Proteingemisch für jede Tierart einheitlich ist, dann wäre zu erwarten, daß alle Zellen der verschiedensten Organe über Fermente verfügen, die diese Eiweißart abbauen können. Die direkte Prüfung hat ergeben, daß jede Zellart proteolytische Fermente besitzt, die zelleigene Proteine spalten können, dagegen vermag z. B. der fermenthaltige Preßsaft aus Leberzellen nicht aus Nierenzellen stammende Eiweißstoffe zu zerlegen.[1]) Aus dieser Beobachtung folgt, daß offenbar jede Zellart über eigenartige Proteine verfügt und sich auf dem erwähnten Wege kein „Umsatzeiweiß", das allen Körperzellen gemeinsam ist, feststellen läßt. Es spricht vielmehr alles dafür, daß sich jede Zelle eigene Proteine bereitet.

Die Zelle baut ohne Zweifel beständig Eiweißstoffe ab, weil sie Bruchstücke davon zur Bildung von allen möglichen Produkten braucht. Es spricht vieles dafür, daß manche Fermente in nahen Beziehungen zum Eiweiß stehen. Auch andere Sekretstoffe dürften den Proteinen verwandt sein. Ferner bedarf der tierische Organismus beständig der Aminosäuren. Je weiter die Forschung der Funktionen der einzelnen Organe vordringt, um so eindringlicher hebt sich die wichtige Tatsache hervor, daß alle untereinander in Wechselbeziehung stehen. Die gegenseitige Beeinflussung bestimmter Organe untereinander kann durch Vermittlung des Nervensystems erfolgen. Vielfach und vielleicht immer spielen auch bestimmte Inkretstoffe als Sendboten eine große Rolle. Diese werden an das Blut abgegeben und gelangen auf diesem Wege zu jenem Organ, das zu irgend einer Funktion angeregt werden soll. Diese Stoffe müssen eine ganz spezifische Struktur und Konfiguration haben und vermittelst dieser auf ein bestimmtes Substrat eingestellt sein. Dieses wird durch jene Zellart dargestellt, auf die der Inkretstoff eine Wirkung entfaltet. Wir könnten ohne diese Annahme nicht verstehen, weshalb ein bestimmter, dem Blute übergebener Stoff nur auf eine bestimmte Zellart einwirkt und an allen anderen vorübereilt, ohne seine Wirkung geltend zu machen. Es können chemische Beziehungen maßgebend sein, es können jedoch auch physikalische eine Rolle spielen. Damit der Inkretstoff einen Einfluß ausüben kann, muß er ohne Zweifel

[1]) *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 220 (1913). — *Emil Abderhalden* und *Erwin Schiff:* Ebenda. **87**. 231 (1913). — Vgl. auch *Martin Jacoby: Hofmeisters* Beitr. **3**. 446 (1903). — *Ch. Richet:* Compt. rend. de la soc. de biol. 55. 656 (1903). — Vgl. auch *Tscherikowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **111**. 76 (1920).

in die Zelle eindringen. Vermag er das nicht, dann ist er für die betreffende Zelle wirkungslos. Neuere Ergebnisse machen es nun sehr wahrscheinlich, daß manche dieser Inkretstoffe sich direkt auf bestimmte Aminosäuren zurückführen lassen. Wir haben bereits erwähnt, daß in der Hypophyse sich wirksame Verbindungen finden[1]), die dem Imidazolyl-äthylamin nahestehen. Ferner haben wir im Adrenalin eine Verbindung kennen gelernt, die nahe Beziehungen zu aromatischen Aminosäuren zeigt. Von großem Interesse ist auch die Beobachtung, daß die Zephalopoden in ihren Speicheldrüsen p-Oxyphenyl-äthylamin bilden und nach außen abgeben.[2])

Werden den Zellen von außen Aminosäuren bestimmter Art zugeführt, dann wird vielleicht der Eiweißabbau in der Zelle selbst wesentlich eingeschränkt. Es scheint, daß zu den Inkretstoffen vornehmlich Aminosäuren der aromatischen Reihe Verwendung finden. Braucht eine Zelle solche, dann werden wahrscheinlich nach erfolgtem Abbau von Eiweiß zahlreiche Aminosäuren für den weiteren Eiweißstoffwechsel entwertet sein. Sie werden ihrer Aminogruppe beraubt und dann in Form von Kohlehydraten der Zelle zur Verfügung gestellt und, falls kein Bedarf an solchen ist, auch als Glykogen oder Fett gespeichert. Vielleicht erklärt sich aus diesem Umstande, weshalb der tierische Organismus stets beträchtliche Mengen von Stickstoff im Harn zur Ausscheidung bringt, auch wenn ihm so viele stickstofffreie Produkte zur Verfügung stehen, daß er seinen ganzen Energieumsatz damit bestreiten und außerdem noch solche ablagern kann. Es muß jedoch auch hier, wie bei den Kohlehydraten, mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß zu bestimmten Funktionen nur Aminosäuren als Energiequelle dienen können.

Mit der Annahme, daß die Aminosäuren im Mittelpunkt des ganzen Eiweißstoffwechsels stehen und dieser eigentlich besser als Aminosäurestoffwechsel bezeichnet wird, ergibt sich für folgende, eigenartige Erscheinung eine verständliche Erklärung. Wenn wir einem Tiere und auch dem Menschen Eiweißstoffe zuführen und gleichzeitig Kohlehydrate und Fett geben, dann können wir bei einer bestimmten Menge der ersteren ein sog. Stickstoffgleichgewicht erreichen. Es wird gerade soviel Stickstoff ausgeschieden, wie im Eiweiß zugeführt wird. Steigern wir nun die Eiweißmenge bei gleich bleibender Zufuhr an stickstofffreien Nahrungsstoffen, dann wird nicht etwa das nun als überschüssig zu betrachtende Eiweiß als solches im Organismus abgelagert, sondern es erscheint annähernd ebensoviel mehr Stickstoff im Harn, als in Form von Eiweiß mehr zugeführt wurde. Diese Feststellung läßt sich vielleicht, wie folgt, erklären. Die Eiweißstoffe werden im Magendarmkanal weit abgebaut. Zum Transport in der Blutbahn nach den Geweben gelangen offenbar hauptsächlich und vielleicht ausschließlich Aminosäuren. Diese werden den einzelnen Körperzellen zur Verfügung gestellt. Hier ergänzt eine Zelle ihren Bedarf an Eiweiß, dort verwendet eine andere eine bestimmte Aminosäure zu einem bestimmten Zwecke. Wieder andere Zellen brauchen größere Mengen von Aminosäuren zur Bildung von Sekreten und Inkreten. Es werden z. B. von ungezählten Zellen des Verdauungs- und Respirationstraktus bestimmte Eiweißarten — Muzin — gebildet und nach

[1]) Vgl. S. 523.
[2]) *M. Henze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**, 51 (1913).

außen abgegeben. Alle sich in den Darmkanal ergießenden Säfte sind eiweißhaltig. Schließlich bleiben Aminosäuren übrig, für die keine Verwendung vorhanden ist. Eine Speicherung von Aminosäuren in größerem Umfang ist nicht möglich. Die einzelnen Zellen haben ihr „Umsatzeiweiß" ergänzt. Die überschüssigen Aminosäuren werden desaminiert. Der Stickstoff erscheint in organischer Bindung im Harn. Die verbleibenden Kohlenstoffketten können sofort über manche Zwischenstufen bis zu Kohlensäure und Wasser abgebaut werden, falls gerade Bedarf an Energie ist. Ist dies nicht der Fall, dann setzt die Umwandlung der nach der Desaminierung verbliebenen Kohlenstoffketten in Kohlehydrate ein. Wenn längst schon aller Stickstoff den Organismus verlassen hat, können Kohlen- und Wasserstoff der zerlegten Aminosäuren noch im Organismus vorhanden sein und mitten im Kohlehydratstoffwechsel stehen. Vielleicht ist auch der Kohlenstoff mit dem Wasserstoff über die Kohlehydrate herüber in Fette übergegangen! Vielleicht finden sich von Kohlenstoffketten, die von Aminosäuren abstammen, auch direkte Beziehungen zu den Bausteinen der Fette. Wir können in der Tat kaum je wissen, woher die Elemente stammen, die eine bestimmte in den Geweben vorhandene Verbindung aufbauen. Wir dürfen nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse des Zellstoffwechsels weder den Kohlehydrat-, noch den Fett-, noch den Eiweißstoffwechsel eng umgrenzen. Der Stoffwechsel jeder einzelnen Art von Verbindungen greift in den anderer Stoffe ein. Infolgedessen, das sei nochmals nachdrücklich hervorgehoben, ist es nicht angängig, den Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel allein von der Stickstoffbilanz aus zu beurteilen. Nur die Verfolgung des Gesamtstoffwechsels ergibt ein vollständiges Bild des Umsatzes von Aminosäuren und Eiweißstoffen. Steigern wir nun die Zufuhr von Eiweiß, so stehen dem Organismus weitere Aminosäuren zur Verfügung, für die er keine direkte Verwertung hat. Speichern kann er sie nur in Form von Kohlehydraten bzw. von Fett. Es setzt die Desaminierung ein, und daran schließt sich dann der Umbau an. Im Harn erscheint eine der vermehrten Eiweißzufuhr entsprechende Zunahme des Stickstoffgehaltes. Ist diese Vorstellung richtig, dann muß man mit Eiweiß mästen können, denn jene Eiweißzufuhr, die über jenen Anteil herausgeht, der unbedingt notwendig ist, um Lücken im Zellstoffwechsel und im Bau der Zelle auszufüllen, muß zur Vermehrung des Kohlehydrat- bzw. Fettbestandes des Organismus führen. Je höher wir den Eiweißgehalt der Nahrung halten, um so mehr muß die Stickstoffausscheidung im Harn ansteigen und um so mehr Kohlenstoffketten stehen den Zellen zu den verschiedensten Zwecken zur Verfügung.

Es fragt sich nun, in welchen Zellarten die Umwandlung bestimmter Aminosäuren in Zucker erfolgt. Kann jede einzelne Körperzelle aus diesen Zucker bilden oder ist eine besondere Zellart mit dieser Aufgabe betraut? Im letzteren Falle müßten die in den einzelnen Organen frei werdenden Aminosäuren der betreffenden Stelle zugeführt werden. Da wir jedoch, soweit unsere Kenntnisse reichen, im Blute unter normalen Verhältnissen nie eine irgendwie in Betracht kommende Menge von diesen Verbindungen antreffen, so müssen unzweifelhaft Momente vorhanden sein, die den Transport der Aminosäuren regeln. Wenn wir nämlich solche ins Blut einführen, dann kommt es leicht zu ihrer Ausscheidung im Urin. Eine Aminosäure, das Glykokoll, wird oft im

Harn angetroffen.[1]) Sie wird, wie schon erwähnt, in den Geweben gebildet. Es mag sein, daß sie manchmal im Überschuß entsteht und es zur Hyperglyzinoplasmie kommt. Die Niere scheidet dann das überschüssige Glykokoll aus. Es ist jedoch auch möglich, daß die Niere diese Aminosäure selbst zu besonderen Zwecken bereitet und dabei über das Ziel hinausschießt. Es sei daran erinnert, daß Phenylessigsäure und ferner die Benzoësäure an Glykokoll gepaart im Harn erscheinen.[2]) Es werden noch manche andere Säuren auf diese Art gebunden. Wir kommen auf diese interessante Synthese noch zurück. Wir kennen mehrere Zustände, bei denen es zur Überschwemmung des Blutes mit Aminosäuren kommt. So beobachten wir bei Phosphorvergiftung das Auftreten von Aminosäuren im Harn.[3]) Ihrer Ausscheidung geht ein erhöhter Gehalt des Blutes an diesen voraus. Auch bei der akuten, gelben Leberatrophie[4]), bei der es zu raschem Zerfall von Zellen kommt, finden wir erhebliche Mengen von Aminosäuren im Blut und gleichzeitig eine „Aminoazidurie".

Normalerweise enthält das Blut, wie schon erwähnt, sicher nur geringe Mengen von Aminosäuren. Es müssen daher unzweifelhaft, besonders während der Aufnahme von solchen von der Darmwand aus, Vorgänge eingreifen, die verhindern, daß der Aminosäurespiegel im Blute ein bestimmtes Niveau überschreitet. Ob dem Blute eine bestimmte Menge von Aminosäuren beständig zukommt, die nur zur Zeit des Transportes von solchen vom Darm nach den Geweben ansteigt, ist noch unentschieden, jedoch nach allen Erfahrungen sehr wahrscheinlich. Eigene Beobachtungen haben ergeben, daß das Blut wohl nie frei von Aminosäuren ist.

Die Regelung der Zufuhr der Aminosäuren zum Blute dürfte eine mehrfache sein. Auf der einen Seite wachen die Nieren darüber, daß ein bestimmtes Niveau des Aminosäuregehaltes des Blutplasmas nicht überschritten wird. Normalerweise treten sie wohl kaum in Funktion. Immerhin ist es wohl möglich, daß sie viel öfter, als wir es wissen, eingreifen. Es ist durchaus nicht gesagt, daß die Niere nur dann, wenn im Harn bestimmte Verbindungen, wie Zucker, Aminosäuren usw. erscheinen, regulierend in Tätigkeit getreten ist. Sie wird gewiß manches Produkt aus dem Blute abfangen, es zurückhalten und vielleicht nach Benutzung zu Synthesen oder in sonst einer Weise umgewandelt dem Blute zurückgeben. Weiterhin dürfte der stufenweise Abbau der Proteine und Peptone im Magendarmkanal jeder Überschwemmung des Blutes mit Aminosäuren vorbeugen. Es muß jedoch von der Darmwand oder der Leber[5]) aus noch

[1]) Vgl. u. A. *Gustav Embden* und *Heinrich Reese: Hofmeisters* Beitr. **7**. 411 (1905). — *G. Forstner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 15 (1906). — *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 339 (1906). — *Gustav Embden* und *Alfred Marx: Hofmeisters* Beiträge. **11**. 308 (1905). — *Franz Samuely:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 376 (1906). — *J. Wohlgemuth* und *Carl Neuberg:* Med. Klinik Nr. 9. (1906).

[2]) Vgl. S. 514. 555.

[3]) Vgl. u. a. *Emil Abderhalden* und *Peter Bergell:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**. 464 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Lewellys F. Barker:* Ebenda **42**. 524 (1904).

[4]) *Carl Neuberg* und *P. Fr. Richter:* Deutsche med. Wochenschr. **30**. 499 (1904). — *H. Gideon Wells:* Journ. of experim. Med. **9**. 627 (1907). — Vgl. auch *Joh. Feigl:* Biochem. Zeitschr. **86**. 1. 48 (1918).

[5]) Vielleicht ist auf ein Versagen der Leber der Umstand zurückzuführen, daß bei manchen Erkrankungen nach Eingabe von Aminosäuren per os leichter solche im Harn erscheinen als bei normalen Individuen. Doch sind die vorliegenden Angaben noch

ein weiteres Moment eingreifen, damit nicht auf einmal große Mengen von einfachsten Bausteinen der Proteine ins Blut übertreten. Wir beobachten nämlich, daß bei der Verfütterung von vollständig bis zu Aminosäuren abgebautem Eiweiß im Harn nur sehr geringe Mengen von Aminosäuren auftreten. Ja selbst bei jenem Versuche, bei dem ein Hund ausschließlich mit vollständig verdautem Fleisch gefüttert worden war — Kohlehydrate und Fett wurden nicht verabreicht —, war der Gehalt des Harns an Aminosäuren gering.[1]) In diesem Falle waren große Mengen von Aminosäuren aufgenommen worden. Es ist möglich, daß die Geschwindigkeit ihrer Resorption von dem Gehalt der Darmwand an Aminosäuren abhängig ist. Diese selbst entledigt sich vielleicht der aufgenommenen Abbaustufen nach Maßgabe des Gehaltes des Blutes an diesen. Dieser ist wiederum abhängig vom Zuspruch der Gewebe. Entziehen sie ihm viele Aminosäuren, so können weitere Mengen von solchen nachgeschoben werden. Ist der Bedarf der Zellen an Aminosäuren vollständig gedeckt, dann werden wahrscheinlich die weiteren Aminosäuremengen, die noch zur Verfügung stehen, direkt zur Bildung von Kohlehydraten verwendet. Es spricht sehr vieles dafür, daß dieser Umbau sich in der Leber vollzieht. Dieser werden ja die resorbierten Aminosäuren auch in erster Linie zugeführt. Sie kann sehr wohl Aminosäuren zurückhalten und so den Gehalt des Blutes an solchen regeln. Da sie das Ammoniak, das bei der Abspaltung der NH_2-Gruppe aus den Aminosäuren sich bildet, direkt zur Bildung von Harnstoff bzw. von Harnsäure verwenden kann, so braucht es beim Abbau von Aminosäuren in den Leberzellen nicht zum Übertritt von Ammoniak in das Blut zu kommen.

Wir müssen uns nun noch der Frage zuwenden, woher die Eiweißstoffe des Blutplasmas stammen, und welche Bedeutung ihnen zukommt. Wir verfügen zurzeit über folgende Befunde. Die im Plasma sich findenden Eiweißkörper stellen ein Gemenge verschiedener Eiweißarten dar. Wir kennen Albumine und Globuline. Beide Gruppen sind auch chemisch gut charakterisiert. Die Globuline enthalten Glykokoll, den Albuminen fehlt diese Aminosäure. Auch sonst zeigen beide Eiweißarten große Unterschiede in der Zusammensetzung. Es ist ganz ausgeschlossen, daß Globuline in Albumine übergehen, ohne daß ein tiefgreifender Abbau vorausgeht und eine Synthese nachfolgt. Der Gehalt des Plasmas an diesen beiden Proteinen wechselt. Im Hungerzustand hat man z. B. eine Abnahme von Albuminen beobachtet.[2]) Man hat auch bei verschiedenen Tierarten Unterschiede festgestellt. Ferner wird ein Einfluß des Alters der Tiere angegeben.[3]) Uns interessiert hier nur die Tatsache, daß die Proteine des Plasmas einem Wechsel unterworfen sind. Entziehen wir einem Tiere Blut, dann wird dieses bald wieder ergänzt. Dabei müssen

---

sehr vieldeutig und unsicher. Vgl. z. B. *v. Jaksch:* Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1 (1902), **50**. 167 (1903). — *A. Ignatowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 388 (1904). — *F. Erben:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 320 (1905). — *A. Lippstein. Hofmeisters* Beiträge. **7**. 527 (1906). — *W. Frey:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **72**. 383 (1911).

[1]) *Emil Abderhalden* und *Akikazu Suwa:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **68**. 416 (1910).

[2]) *Albrecht Burckhardt:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **16**. 322 (1883). — *Johann Lewinski: Pflügers* Archiv. **100**. 611 (1903).

[3]) Vgl. *J. Homer Woosley:* Journ. of biol. Chemie. **14**. 453 (1913). — *C. E. Wells.* Ebenda. **15**. 37 (1913).

auch Plasmaproteine neu gebildet werden. Woher stammen diese Eiweißstoffe? Welche Beziehungen unterhalten ferner die Körperzellen zu den Eiweißstoffen des Blutes und insbesondere zu denen des Plasmas?

Im allgemeinen stellt man sich vor, daß das Blut die Nährlösung der Zellen der Gewebe darstellt. Es ergänzt seine Vorräte entweder vom Darme aus oder aber von den Reservestätten. Organische Nahrungsstoffe der Körperzellen sind in erster Linie Traubenzucker, die Bausteine der Fette und Aminosäuren. Kommen nun auch die Eiweißstoffe des Plasmas als solche in Frage? Es ist dies im höchsten Grade wahrscheinlich. Vielleicht stellen bestimmte Plasmaeiweißkörper eine Art von Reserveeiweiß dar, das angegriffen wird, wenn irgendwo Bedarf an Aminosäuren ist und gerade keine solchen vom Darme aus zur Verfügung gestellt sind. Die dem Plasma entnommenen Proteine würden dann wieder ergänzt, sobald Eiweiß zur Verdauung gelangt. Die Bildung dieser Proteine könnte sich sehr wohl in der Darmwand vollziehen. Ihre Bildung wäre vom Bedarf des Blutes an solchen abhängig. Diese Annahme würde erklären, weshalb man nicht ohne weiteres eine Synthese von Eiweiß in der Darmwand feststellen kann, wenn man ein Gemisch von Abbaustufen aus solchem und insbesondere Aminosäuren in den Darm einführt. Abgesehen davon, daß der „überlebende" Darm nur sehr kurze Zeit als normal funktionierend anzusehen ist, sind die Bedingungen zur Eiweißbildung noch gänzlich unbekannt. Sie können daher im Reagenzglasversuch auch nicht nachgeahmt werden.

Es ergibt sich ohne weiteres aus der Art der Darstellung unserer Kenntnisse des Verhaltens der vom Darm aus resorbierten Eiweißabbauprodukte, daß sie noch außerordentlich lückenhaft sind. Wir würden einen großen Fehler begehen, wenn wir den qualitativen Befund von Aminosäuren im Blute und die Feststellung, daß ihre Menge während der Eiweißverdauung ansteigt, jetzt schon als Beweis dafür hinstellen würden, daß vom Darm aus den Zellen ausschließlich solche zugeführt werden. Es dürfte nach den bis jetzt vorliegenden Ergebnissen das folgende Bild über das Schicksal der vom Darm aus aufgenommenen Eiweißabbauprodukte den wirklichen Verhältnissen am besten entsprechen.

Der stufenweise, durch die Wirkung der Fermente des Pankreas- und Darmsaftes herbeigeführte Abbau der Peptone im Darmkanal führt zu Produkten, die zur Resorption geeignet sind. Es entstehen immer nur von Augenblick zu Augenblick kleine Mengen davon. Entweder geht der Abbau schon im Darmkanal bis zu Aminosäuren, oder er wird nach erfolgter Aufnahme von noch zusammengesetzten Produkten in der Darmwand vollendet, sofern sich keine Eiweißsynthese in dieser anschließt. Die gebildeten Aminosäuren werden dem Blute übergeben. In diesem werden sie der Leber zugeführt und von da ganz oder je nach dem eigenen Bedarf teilweise auf dem Blutweg den übrigen Geweben übermittelt. Alle Zellen des Organismus — auch die Zellen des Blutes — nehmen Aminosäuren auf. Dadurch sinkt der Gehalt des Blutes an diesen. Der Darm entläßt weitere Mengen von einfachsten Bausteinen der Proteine. Wieder greifen die Gewebszellen ein. Schließlich haben die Zellen ihren Bedarf gedeckt. Sie haben „Lücken" ausgefüllt, das Umsatzeiweiß ergänzt oder ganz ersetzt, Zellbausteine neu aufgebaut, Sekret- und Inkretstoffe in Arbeit genommen usw. Infolgedessen werden nun dem Blute keine Aminosäuren mehr entzogen. Es müßte jetzt zu einer Anhäufung von

solchen im Blute kommen, wenn der Zustrom keine Unterbrechung erlitte. Diese erfolgt dadurch, daß entweder die Darmwand oder die Leber Aminosäuren zurückhält. Einerseits werden Proteine aufgebaut, die den Reservevorrat des Blutplasmas an Eiweiß ergänzen. Ferner setzt der Abbau der Aminosäuren und die Bildung von Traubenzucker und von anderen Verbindungen ein. Hierbei wird Ammoniak gebildet. Ferner haben vielleicht auch die Körperzellen bei der Bildung von Sekret- und Inkretstoffen manche Aminosäuren ihrer Aminogruppe beraubt. Außerdem geht der Stoffumsatz in den Zellen weiter. So kommt es, daß sehr bald der größte Teil des mit dem Eiweiß aufgenommenen Stickstoffs im Harn zur Ausscheidung gelangt. Nun ist die Resorption vollendet. Den Körperzellen steht nur noch ein geringer Vorrat an freien Aminosäuren zur Verfügung. In der Hauptsache sind sie jetzt auf Eiweiß angewiesen. Braucht irgend eine Zelle Eiweiß bzw. Aminosäuren, dann entzieht sie dem Blute Eiweiß. Sie kann dieses für ihre besonderen Zwecke nicht direkt verwenden. Sie muß es vielmehr zuerst tief abbauen, wohl meist bis zu Aminosäuren. Auf diese Weise büßt das Plasma Eiweißstoffe ein. Vielleicht findet ein Ersatz von den Organzellen aus statt. Diese verfügen vielleicht über Eiweiß, das nicht unmittelbar zur Zelle hinzugehört, d. h. nicht als Baustein der Zelle zu betrachten ist. Es ist jedoch auch möglich, daß bestimmte Zellarten die Aufgabe haben, die Zusammensetzung des Plasmas nach allen Richtungen zu überwachen und zu verhindern, daß es zu einer Hyper- oder Hypoproteinoplasmie und zu einer Hyper- oder Hypoaminoazidoplasmie kommt. Wir sind der Ansicht, daß der Darmwand und der Leber gemeinsam mit den Nieren eine sehr große Bedeutung in dieser Richtung zukommt. Wird nun wieder Eiweiß aufgenommen, so sind zahlreiche Bedürfnisse zu befriedigen. Es muß das verbrauchte Plasmaeiweiß ersetzt werden. Die Zellen füllen die Lücken, die im Vorrat an aufgestapeltem Umsatzeiweiß entstanden sind, wieder aus usw.

Schließlich müssen wir noch auf die Frage zurückkommen, ob jede einzelne Körperzelle Eiweiß ab- und aufbauen kann, und ferner jede Zellart zur Bildung von Glukose aus bestimmten Aminosäuren befähigt ist. Eine sichere Beantwortung dieser Fragen ist zurzeit nicht möglich. Immerhin darf aus allen Beobachtungen geschlossen werden, daß jede einzelne Gewebszelle selbständig in den Eiweißstoffwechsel eingreift und ohne Zweifel bei Bedarf auch aus Aminosäuren Zucker hervorgehen lassen kann. Dagegen scheint dann, wenn es sich darum handelt, größere Mengen von nicht verwertbaren Aminosäuren in Form von Zucker oder über diesen in Form von Fett zu speichern, insbesondere die Leber mit ihren Zellen einzugreifen.

Möge sich nun der Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsel in manchen Einzelheiten auch anders abspielen, als es dargestellt wurde, so bleibt doch als wesentlichster Punkt, daß nicht das Eiweiß als solches, sondern die Aminosäuren im Mittelpunkt aller Probleme des Zellstoffwechsels stehen. Jede Umwandlung führt über diese Verbindungen, sei es nun, daß Eiweiß aufgebaut werden soll oder bestehendes in anderes übergeführt wird. Von den Aminosäuren aus führt auch der Weg zu anderen Verbindungen. Aus diesem Grunde werden wir der Entstehung von Aminosäuren im Zellstoffwechsel und den sie betreffenden Umwandlungen ein besonderes Interesse entgegenbringen.

Vorlesung XXVII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

11.

Die Bildung von Aminosäuren im Zellstoffwechsel.

Durch die Beobachtung, daß Aminosäuren vom Darmkanal zur Aufnahme gelangen und als solche ins Blut übertreten, ist bewiesen worden, daß die Zellen des tierischen Organismus ohne Zweifel ganz allgemein diese als Material zu ihren Stoffwechselvorgängen verwenden können. Wir haben früher schon den Beweis geführt, daß der tierische Organismus aus Aminosäuren Eiweiß aufbauen kann, als wir der Versuche gedachten, das Eiweiß der Nahrung durch das bei der vollständigen Hydrolyse von solchem entstehende Gemisch von Bausteinen zu ersetzen.[1]) Diese Untersuchungen waren von einem vollen Erfolge gekrönt. Sie zeigten, daß Aminosäuren genügen, um den ganzen Eiweißstoffwechsel aufrecht zu erhalten. Es hat sehr vieles für sich, anzunehmen, daß die Aminosäuren ganz allgemein im Mittelpunkt des ganzen Eiweißstoffwechsels stehen. In diesem Falle müssen wir uns vorstellen, daß die Zellen des tierischen Organismus nicht nur Eiweißstoffe aus Aminosäuren bilden, sondern umgekehrt auch Proteine zu den Bausteinen abbauen können.

Unsere nächste Aufgabe ist nun die, Beweise dafür zu erbringen, daß die Zellen der Gewebe befähigt sind, Eiweiß unter Wasseraufnahme zu spalten. Überall, wo wir im tierischen Gewebe auf Abbau gestoßen sind, kamen Fermente in Frage. Wir werden somit auch hier zunächst festzustellen versuchen, ob die tierische Zelle über Proteasen verfügt. Das ist in der Tat der Fall. Schon die Beobachtung, daß Gewebe, das abgestorben ist, auch dann, wenn sicher keine Mikroorganismen zugegen sind, rasch in seine Bestandteile zerfällt, wobei auch bald Aminosäuren in Erscheinung treten, beweist, daß die Zellen über proteolytische Fermente verfügen.[2]) Sie brechen, nachdem die Zelle endgültig die Führung der Stoffwechselvorgänge aufgegeben hat, regellos alle Zellbestandteile nieder und bauen die zusammengesetzten Verbindungen zu einfacheren Produkten und zum Teil zu ihren Bausteinen ab. Außer

[1]) Vgl. S. 494.

[2]) Vgl. *E. Salkowski:* Zeitschr. f. klin. Med. **17**. Suppl. 77 (1890). — *M. Jacoby:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. 149 174 (1900). — *R. L. Benson* und *H. G. Wells:* Journ. of biol. Chem. **8**. 61 (1910). — *H. Wiener:* Zentralbl. f. Physiol. **19**. 349 (1905).

Proteasen sind Fermente vorhanden, die Peptone und Polypeptide in ihre Bausteine spalten.[1]) Unter diesen dürfte auch das Erepsin sich finden, vorausgesetzt, daß dieses überhaupt einheitlich ist.[2])

Der Nachweis der Fermente der Zellen ist außerordentlich erleichtert worden, seitdem *Eduard Buchner* uns gelehrt hat, aus Hefezellen Preßsaft zu bereiten. Die Zellen werden zunächst durch Verreiben mit Quarzsand vollständig zertrümmert. Dann wird die die Zelltrümmer enthaltende Masse mit Kieselgur vermischt. Diese hat die Eigenschaft, lebhaft Wasser aufzunehmen. Sie entzieht dem Gemenge der Zellpartikelchen den flüssigen Anteil. Nun wird der Kieselgur ihr Inhalt wieder durch Anwendung sehr hoher Drucke — bis 300 Atmosphären — abgepreßt. Derartig bereiteter Saft enthält fast gar keine unverletzten Zellen mehr, wohl aber Protoplasmaanteile. In genau der gleichen Weise kann man aus jedem beliebigen Organ Preßsäfte darstellen und sie auf ihren Fermentgehalt prüfen. An Stelle des Preßsaftes kann man auch — in einzelnen Fällen, nicht allgemein[3]) — Mazerationssäfte[4]) oder Auszüge mit Glyzerin verwenden. Im ersteren Falle zerhackt man das Organ und bringt es mit isotonischer Kochsalzlösung zusammen in den Brutschrank. Dabei gehen die Fermente aus den Zellen heraus und in die Kochsalzlösung hinein. Selbstverständlich muß man vor der Verarbeitung des Organs auf Fermente das Blut sorgfältig aus ihm entfernen, wenn man erfahren will, ob seine Zellen bestimmte Fermentarten enthalten.

Die fermenthaltigen Auszüge oder den Preßsaft kann man nun auf Eiweiß einwirken lassen. Am besten geschieht dies in einem Dialysierschlauch. Die Bildung von Peptonen zeigt den Abbau des Proteines und damit die Anwesenheit von Proteasen an. Sie diffundieren durch die Membran hindurch und lassen sich im Dialysat z. B. mittels der Biuretreaktion erkennen. Ferner können wir einen Eiweißkörper wählen, der Tyrosin enthält. Diese sehr schwer lösliche Aminosäure fällt aus, wenn sie abgespalten wird. Oder wir benutzen ein an dieser Aminosäure reiches Pepton oder ein Polypeptid und prüfen so auf die ganze der auf Eiweiß und Eiweißabbaustufen eingestellte Fermentereihe.[5]) Endlich können wir auch mit Vorteil Verbindungen wählen, die Tryptophan enthalten. Das Auftreten der Bromwassserreaktion zeigt an, daß diese Aminosäure in Freiheit gesetzt worden ist.[6]) Sehr überzeugende Resultate erhält man auch, wenn man ganz frische Organschnitte mit an gebundenem Tyrosin reicher Seidenpeptonlösung

[1]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* und *Peter Rona, Yutaka Teruuchi, Alfred Schittenhelm, Andrew Hunter, Filippo Lussana, Robert Heise, Eugen Steinbeck:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. **46**. 176 (1905); **49**. 31 (1906); **47**. 466 (1906); **49**. 1 (1906); **49**. 26 (1906); **48**. 537 (1906); **55**. 390 (1908); **62**. 136 (1909); **68**. 312 (1910); **74**. 409 (1911); **78**. 344 (1912). — Vgl. auch *Emil Abderhalden:* Die Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer. Berlin 1922.

[2]) *H. M. Vernon:* Journ. of Physiol. **32**. 33 (1904); **33**. 81 (1905); Ergebnisse d. Physiol. **9**. 147 (1910).

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *A. Fodor:* Fermentforschung **6**. 248. (1922).

[4]) Vgl. hierzu *A. v. Lebedew:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**. 447 (1911).

[5]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm, Hans Pringsheim:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**. 137 (1910); **60**. 421 (1909); **65**. 180 (1910). — Vgl. auch Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. **5**. 575 (1911) (bearbeitet von *Emil Abderhalden*). Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1911.

[6]) Vgl. S. 328.

bestreicht und feststellt, ob diese Aminosäure auskristallisiert. Schließlich kann man auch Peptone und Polypeptide in Lösung mit Preßsäften zusammenbringen und mittels eines Polarisationsapparates verfolgen, ob eine Änderung der Anfangsdrehung des Gemisches sich bemerkbar macht. Ist dies der Fall, dann beweist es, wie eindeutige Versuche ergeben haben, daß ein Abbau des verwendeten Peptons oder Polypeptide eingetreten ist. Es läßt sich durch Benützung genau bekannter Polypeptids leicht beweisen, daß der Drehungsänderung ein bestimmter Abbau entspricht.[1]) Am zweckmäßigsten ist es, verschiedene Methoden zugleich zum Nachweis von Fermenten anzuwenden, die Eiweiß und seine zusammengesetzten Abbaustufen unter Wasseraufnahme zerlegen können.

Durch zahlreiche Untersuchungen ist festgestellt worden, daß sich in allen Zellen des tierischen Organismus Fermente finden, die Eiweißstoffe bis zu Aminosäuren abzubauen vermögen. Auch die Blutkörperchen und die Blutplättchen enthalten solche Fermente.[2]) Sie fehlen nur dem Plasma unter normalen Verhältnissen. Sie treten jedoch bald in Erscheinung, wenn blutfremdes Eiweiß oder eine höher molekulare, zusammengesetzte Abbaustufe davon ins Blut gelangt.[3]) Es sind somit in den Geweben die Bedingungen zum Abbau von Proteinen gegeben. Mit dieser Feststellung dürfen wir uns nicht begnügen. Es könnte ja sein, daß diese Fermente nur in ganz bestimmten Fällen in Wirkung treten und ganz besondere Aufgaben erfüllen. Sie könnten z. B. ausschließlich der Synthese von Eiweiß aus Aminosäuren dienen. Wir müssen uns nach Ergebnissen umsehen, die beweisen, daß im normal ablaufenden Zellstoffwechsel Aminosäuren auftreten.

Wir sind jedesmal, wenn es sich darum handelte, Stoffwechselzwischenprodukte nachzuweisen, auf große Schwierigkeiten gestoßen. Die einzelne Zelle läßt es nie zu Anhäufungen von solchen kommen. Sie entstehen nur in Spuren und werden sofort weiter verarbeitet. Es wird auch wohl selten der Fall sein, daß eine große Anzahl von Zellen bestimmte Verbindungen gleichzeitig in der gleichen Art und genau der gleichen Geschwindigkeit abbauen, so daß bei einer plötzlichen Unterbrechung des Zellstoffwechsels eine bestimmte Abbaustufe nachgewiesen werden kann. Dazu kommt noch, daß es ein plötzliches Aufhören der Zelltätigkeit unter Erhaltung der natürlichen Verhältnisse nicht gibt. Die Zellen sterben langsam ab. Bereits begonnene Vorgänge werden noch weiter geführt. Während einzelne Zellen in den Geweben bereits jede Herrschaft über ihre Fermente verloren haben, arbeiten andere zum Teil wenigstens noch in geregelter Weise weiter. So kommt es, daß uns die Untersuchung frischer Gewebe auf Aminosäuren keine einheitlichen Resultate ergibt. Bald macht sich die sogenannte Autolyse geltend. Sie führt rasch zu einem ausgedehnten Abbau der Zelleiweißstoffe. Es ist nun außerordentlich schwer,

[1]) Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. 5. 575 (1911); 6. 223 (1912) (bearbeitet von *Emil Abderhalden*). Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1912.

[2]) *Emil Abderhalden* und *H. Deetjen, Berthold Oppler, Peter Rona, Wilfred Manwaring, James Mc Lester:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 334 (1907); 53. 280 (1907); 53. 294 (1907); 53. 308 (1907); 55. 377 (1908); 55. 371 (1908).

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Die Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer. Berlin 1922. Hier findet sich die Literatur. Arbeiten von *Emil Abderhalden* und Mitarbeiter *(Ludwig Pincussohn, Wolfgang Weichardt, K. B. Immisch, A. Israel, J. G. Sleeswyk, E. Rathsmann, Benovar Schilling, Ernst Kämpf).*

festzustellen, wann der normale Abbau der Eiweißstoffe aufhört und die Autolyse einsetzt. Sehr wahrscheinlich liegen die Verhältnisse so, daß die autolytischen Vorgänge an und für sich durchaus normalen Vorgängen in der lebenden Zelle entsprechen. Es wird nur der weitere Verlauf der Hydrolyse nicht mehr in bestimmter Weise geregelt, und ferner werden die entsprechenden Abbaustufen nicht in vollem Umfang weiter verarbeitet. Endlich fehlt die Fortführung der enstandenen Verbindungen. Dadurch muß notwendigerweise der weitere Abbau der einzelnen Zellbestandteile wesentlich beeinflußt werden, so daß schließlich der Verlauf der einzelnen Fermentvorgänge in abgestorbenen Geweben uns kein getreues Bild der normalen Vorgänge mehr geben kann.

Wir wollen uns nach Beobachtungen umsehen, die für eine Entstehung von Aminosäuren im Zellstoffwechsel sprechen. Wir wollen gleich bemerken, daß der Umstand, daß solche vom Darm aus zur Aufnahme gelangen, die Beurteilung der Herkunft der Bausteine der Proteine sehr erschwert. Es muß in jedem Falle ausgeschlossen werden, daß es sich um resorbierte Aminosäuren handelt. Bei der Besprechung der Herkunft des Traubenzuckers kamen wir zu der sicheren Feststellung, daß Aminosäuren solchen liefern können. Diese Schlußfolgerung wurde zunächst nicht am normalen Organismus erhoben. Die Tatsache, daß im tierischen Organismus Glukose aus anderer Quelle als aus Kohlehydraten entstehen kann, ergab sich vielmehr aus Beobachtungen, die bei gestörtem Kohlehydratstoffwechsel erhoben worden sind. Sind keine Störungen des Eiweißstoffwechsels und insbesondere des Aminosäurestoffwechsels bekannt? Wir werden später erfahren, daß bestimmte Drüsen, z. B. die Schilddrüse, einen bedeutungsvollen Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel haben.[1]) Er kann beschleunigt oder verlangsamt werden. Ferner aht man bei vielen Erkrankungen und vor allem bei Infektionskrankheiten, die mit Fieber verknüpft sind, einen Einfluß auf den Eiweißumsatz beobachtet. Das Studium dieser Störungen des Eiweißstoffwechsels ergab bis jetzt im großen und ganzen nur quantitative Unterschiede. In einzelnen Fällen, so bei Vergiftungen, z. B. auch beim Coma diabeticum und bei tiefen Narkosen, fand man Aminosäuren im Harn.[2]) In anderen Fällen zeigten die in ihm auftretenden Verbindungen, daß der Abbau zwar über die Bausteine der Proteine hinausgeführt hatte, daß er jedoch verlangsamt und teilweise gehemmt war. Wir werden bald erfahren, daß der Schwefel der Proteine bzw. des Zystins unter normalen Verhältnissen zum größten Teil in Form von Schwefesäure im Harn erscheint. Nur ein kleiner Teil davon wird in reduziertem Zustand ausgeschieden. Ist der Stoffwechsel aus irgend einem Grunde geschädigt, dann beobachten wir in manchen Fällen, daß der Harn mehr von der letzteren Art von Schwefelverbindungen enthält. Lassen schon diese Beobachtungen den Schluß zu, daß mit größter Wahrscheinlichkeit der Abbau der Proteine über Amino-

[1]) Nach *Hans Stübel* bewirkt Adrenalin ein Verschwinden von in der Leber gespeichertem Eiweiß [*Pflügers* Archiv. **185**. 74 (1920)].

[2]) *Mies:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 34 (1904). — *Emil Abderhalden* und *E. F. Barker:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 524 (1904). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **44**. 17 (1905). — *C. Neuberg* und *H. Strauss:* Berliner klin. Wochenschr. **43**. 258 (1906). — *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 74 (1905). *Ad. Loewy:* Biochem. Zeitschr. **3**. 439 (1907).

säuren führt und diese selbst wieder stufenweise weiter abgebaut werden, so können wir aus ihnen allein doch noch keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Verlauf des normalen Eiweißstoffwechsels ziehen, weil immer noch der Einwand möglich ist, daß die Ergebnisse von Stoffwechselversuchen, bei denen der Organismus sich unter pathologischen Bedingungen befindet, nicht auf normale Verhältnisse übertragbar sind.

Nun kennen wir eine sehr interessante Stoffwechselanomalie, bei der es zur Ausscheidung einer Aminosäure, nämlich von Zystin kommt. Man spricht von einer Zystinurie.[1]) Sie ist sehr selten und tritt manchmal bei mehreren Generationen und Gliedern einer Familie auf.[2]) Diese Anomalie ist dadurch charakterisiert, daß im Harn Zystin enthalten ist. Gleichzeitig hat man in einigen Fällen auch Diamine angetroffen.[3]) Ferner sind außer Zystin wiederholt auch andere Aminosäuren beobachtet worden. Offenbar handelt es sich bei der Zystinurie um eine mehr oder weniger vollständige Hemmung des Abbaus des Zystins. Es gibt Fälle von Zystinurie, bei denen im Harn nur Zystin angetroffen wird. In anderen hat man daneben noch Leuzin und Tyrosin festgestellt.[4]) In den einen Fällen ist die Störung des Aminosäurestoffwechsels offenbar beschränkter als in anderen. Bei den letzteren kann man von einer Aminoazidurie sprechen.

Es handelt sich bei der teilweisen Störung des Abbaus bestimmter Aminosäuren nicht um einen etwa dem Diabetes melitus an die Seite zu stellenden Vorgang. Den betreffenden Individuen entgeht mit der Ausscheidung der betreffenden Aminosäuren Material, das noch in mannigfacher Weise verwertbar wäre, und ferner geht mit ihnen Energie verloren. Da jedoch der ganze Vorgang auf einige wenige, ja oft auf eine einzige Aminosäure beschränkt ist, so ergeben sich für den mit Zystinurie Behafteten zunächst keine schwereren und vor allem keine akuten Folgeerscheinungen. Auch die Diaminurie, d. h. die Ausscheidung von Diaminen, und zwar insbesondere von Kadaverin und Putreszin, verursacht keine Störungen. Die Zystinurie wird meistens erst dann entdeckt, wenn das Zystin Anlaß zur Bildung von Nieren- oder Blasensteinen gegeben hat. Das Zystin ist in Wasser schwer löslich. Tritt es im Harn in größerer Menge auf, dann kann es in diesem, während er noch im Nierenbecken oder der Harnblase weilt, zur Abscheidung kommen. Im Laufe der Zeit entstehen so oft ganz große Steine. Sie machen be-

[1]) Vgl. u. a.: *W. F. Loebisch: Liebigs* Annalen. **182**. 231 (1876). — *A. Niemann:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **18**. 232 (1876). — *Wilhelm Ebstein:* Ebenda. **19**. 138 (1877); **30**. 594 (1882). — *Bruno Mester:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**. 109 (1890). — *A. Loewy* und *Carl Neuberg:* Ebenda. **43**. 338 (1904). — *Carl Arlsberg* und *Otto Folin:* Americ. Journ. of Physiol. **14**. 54 (1905). — *Emil Abderhalden* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 468 (1905). — *Archibald Garrod* und *W. H. Hurtley:* The Journ. of Physiol. **34**. 217 (1906). — *A. Loewy* und *Carl Neuberg:* Biochem. Zeitschrift. **2**. 438 (1907). — *Charles G. L. Wolf* und *Philipp A. Schaffer:* The Journ. of Biol. Chem. **4**. 439 (1908); **6**. 337 (1909). — *Achilles Müller:* Wiener med. Wochenschr. Nr. 37 und 38 (1911).

[2]) Vgl. hierzu *Archibald E. Garrod:* Inborn errors of metabolism. Lancet. 4., 11., 18. und 25. Juli 1908. — *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**. 557 (1903).

[3]) *L. v. Udránszky* und *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**. 562 (1889).

[4]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 468 (1905); **104**. 129 (1919). — Vgl. auch *Emil Fischer* und *Umetaro Suzuki:* Ebenda. **45**. 405 (1905).

sonders dann Beschwerden, wenn sie die Ureter oder auch die Urethra passieren wollen und infolge ihrer Größe einmal dem Harn den Weg verlegen, und ferner durch Dehnung und zum Teil auch durch Verletzung der genannten Gebilde zu Schmerzen führen. Der Umstand, daß manche an Zystinurie Leidende über Schmerzen in Muskeln und oft auch in Gelenken klagen, ergibt die Möglichkeit, daß es auch zur Abscheidung von Zystin in den Geweben kommen kann. In einem Fall von Zystinurie bei einem Kinde ergab die direkte Betrachtung der einzelnen Organe eine dichte Infiltration mit den charakteristischen, sechsseitigen Tafeln von Zystin.[1]) Daß das bei Zystinurie zur Beobachtung gelangende Zystin auf dasjenige des Eiweißes zurückzuführen ist, hat die vergleichende Untersuchung beider Zystinarten ergeben.[2]) Das Zystin ist, wie schon früher erwähnt wurde, zuerst in einem Harnstein aufgefunden worden.[3])

In diesem Zusammenhang möchten wir die Möglichkeit betonen, daß die Störung im Zystin-Zellstoffwechsel vielleicht eine tiefer gehende Bedeutung hat. Es ist wohl möglich, daß in der Zystinurie — vielleicht nicht in allen Fällen — eine Störung in der Bildung des von *F. G. Hopkins*[4]) entdeckten, aus Zystein und Glutaminsäure bestehenden, für die Oxydationsvorgänge so bedeutungsvollen Produktes vorliegt. Der von mir beobachtete Fall von familiärer Zystinurie weist besonders auf eine solche Möglichkeit hin. Es starben drei Kinder unter Erscheinungen von Inanition, ohne daß eine bestimmte Ursache zu finden war. Vielleicht waren die Zellen dieser Kinder in ihrem Stoffwechsel durch das Ausbleiben des für die Oxydationsvorgänge so wesentlichen Wechselspiels zwischen Zystin und Zystein, auf das wir in Band II, Vorlesung 14, noch zurückkommen, gestört. Man wird in Zukunft Fälle von Zystinurie in der erwähnten Richtung zu untersuchen haben. Von großem Interesse ist auch, daß Mäuse und Ratten, die vollkommen zystinfrei ernährt werden, bald Störungen im Wachstum zeigen. Die Gewebe dieser Tiere und insbesondere die Leber zeigen nur eine sehr schwache Reaktion auf Zystein.[5])

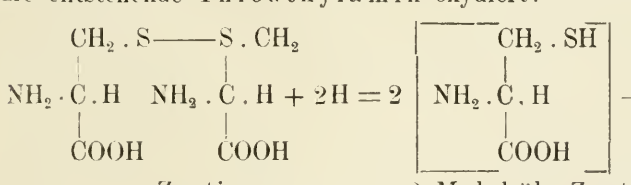
Die Aminoazidurie und insbesondere die Zystinurie zeigen, daß der Abbau der Aminosäuren in den Geweben nicht in einheitlicher Weise geregelt ist, es müßte sonst eine Störung im Abbau von Aminosäuren stets alle betreffen. Offenbar erfolgt die weitere Veränderung der einzelnen Bausteine der Proteine durch besondere Fermente, die der Struktur und Konfiguration der abzubauenden Verbindung genau angepaßt sind. Fehlen einzelne dieser Fermente, oder können sie aus irgend einer Ursache ihre Wirkung nicht voll oder auch gar nicht entfalten, dann bleiben die ihnen entsprechenden Aminosäuren als solche erhalten und erscheinen infolgedessen im Harn. Auch die Diaminurie darf vielleicht als eine Störung bestimmter Art des Zellstoffwechsels aufgefaßt werden. Es ist leicht möglich, daß, wie wir früher schon betont haben, der Abbau der Aminosäuren unter anderem auch über Amine führt. Sie gelangen unter normalen Verhält-

[1]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**. 557 (1903).
[2]) *Emil Fischer* und *Umetaro Suzuki:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 405 (1905). — *Emil Abderhalden:* Ebenda. **51**. 391 (1907); **104**. 129 (1919).
[3]) Vgl. S. 318.
[4]) *F. G. Hopkins:* The biochemical J. **15**. 286 (1921).
[5]) *Emil Abderhalden:* Pflügers Archiv. **195**. 199. (1922) — *Emil Abderhalden* und *Ernst Wertheimer:* Ebenda. **196**. (1922).

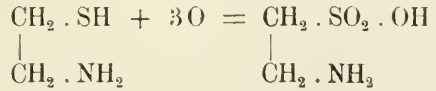
nissen nicht zur Beobachtung, weil sie rasch weiter zerlegt werden. Auch die vom Darmkanal aufgenommenen Amine werden sicher zum großen Teil in den Geweben abgebaut. Der an Diaminurie Leidende vermag diesen Abbau nicht durchzuführen. Er hydrolysiert noch Arginin in Harnstoff und Diaminovaleriansäure = Ornithin, spaltet aus der letzteren Verbindung Kohlensäure ab und bildet Tetramethylendiamin = Putreszin. Ferner führt er auf dem gleichen Wege Lysin in Pentamethylendiamin = Kadaverin über. Der Abbau der genannten beiden Aminosäuren bleibt auf dieser Stufe stehen, weil die Bedingungen zu seiner weiteren Durchführung fehlen.

Diese Vorstellungen über die Ursache der genannten Stoffwechselanomalie sind, das sei besonders betont, noch nicht eindeutig bewiesen. Vieles spricht dafür, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, wie wir sie eben dargestellt haben. Wir wissen nämlich, daß das Zystin von den Leberzellen als Ausgangsmaterial zur Bildung von Taurin verwendet wird.[1]) Dieses verläßt die Leber in der Galle mit Chol- bzw. Desoxycholsäure gepaart. Auch der an Zystinurie Leidende bildet Taurin und scheidet dieses in Form von Taurochol- und Taurodesoxycholsäure aus. Somit muß die Möglichkeit eines Abbaus von Zystin in einem gewissen Umfang gewahrt sein. Vielleicht vermögen ihn die Leberzellen noch zu vollziehen, während andere Zellarten zum Teil oder ganz versagen. Die Störung des Zystinabbaus braucht nicht auf alle Zellen des Körpers ausgedehnt zu sein.

Die Bildung von Taurin aus Zystin bzw. Zystein zeigt, daß der tierische Organismus in seinen Geweben Aminosäuren unter Kohlensäureabspaltung abbauen kann. Zugleich wird das wahrscheinlich als Zwischenstufe entstehende Thioäthylamin oxydiert:

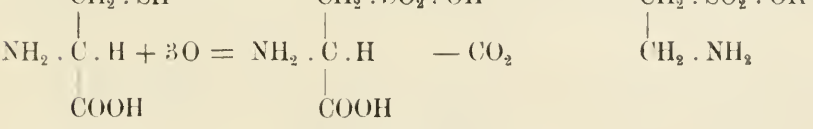


Zystin — 2 Moleküle Zystein



Thioäthylamin — Taurin

Es ist jedoch auch möglich, daß die Oxydation zuerst einsetzt, und dann die Abspaltung von Kohlensäure folgt:



Zystein — Zysteinsäure — Taurin.

[1]) Vgl. S. 318.

Daß Zystin und Zystein wirklich als Ausgangsmaterial für die Bildung des Taurins in Betracht kommen, beweisen Versuche an einem Hunde, dem eine Gallenblasenfistel angelegt worden war.[1]) Es wurde der Gehalt der ausfließenden Galle an Taurocholsäure bestimmt. Dann erhielt das Tier Zystin. Es trat keine Zunahme an der genannten Gallensäure auf. Wurde jedoch gleichzeitig mit dem Zystin auch Natriumcholat, d. h. der andere zur Bildung von Taurocholsäure notwendige Anteil verabreicht, dann erschien sie in vermehrter Menge in der Galle. Versuche am Kaninchen bestätigten diese Befunde.[2])

Mit der Feststellung, daß ein Baustein der Proteine, nämlich das Zystin, direkte Beziehungen zu einem Bestandteil der Taurochol- bzw. Taurodesoxycholsäure hat, ist bewiesen worden, daß eine bestimmte Aminosäure das Ausgangsmaterial zur Bildung eines bestimmten Produktes des Zellstoffwechsels sein kann. Wir müssen nun die Frage entscheiden, ob das Zystin, aus dem Taurin hervorgeht, aus Eiweißstoffen der Gewebe herstammt oder aber, ob nur die im Darmkanal aufgenommene Aminosäure Verwendung findet. Es wäre denkbar, daß die Leber dem mit resorbierten Aminosäuren versehenen Blute Zystin entnimmt, um es sofort oder nach einiger Zeit in Taurin umzuwandeln. In diesem Falle würde den Körperzellen nur der nicht zur Taurinbildung verwendete Teil des in so wie so geringer Menge vorhandenen Zystins zugeführt. Würde die Taurocholsäure und die Taurodesoxycholsäure eine Verbindung darstellen, ohne die der tierische Organismus nicht auskommt, wäre sie z. B. für den Zellstoffwechsel bestimmter Organe unentbehrlich, dann wäre es verständlich, daß der tierische Organismus in erster Linie dafür Sorge trägt, daß sie gebildet wird. Schon der Umstand, daß die Gallensäuren in den Darm abgegeben werden, und daß ihre Menge sehr schwankt, macht es sehr wahrscheinlich, daß das Taurin, die Cholsäure und die Desoxycholsäure Produkte darstellen, die zu den Stoffwechselendprodukten zu rechnen sind. An dieser Auffassung ändert die Beobachtung nichts, daß die Gallensäuren als Aktivatoren der Vorstufe der Lipase eine bedeutungsvolle Rolle spielen.[3]) Wir wissen nämlich, daß der tierische Organismus auch andere Stoffwechselendprodukte, wie z. B. die Kohlensäure, noch zu wichtigen Funktionen nutzbar macht. Ferner können die Taurin enthaltenden Gallensäuren durch die Glykocholsäure und Glykodesoxycholsäure in ihrer Wirkung auf das Lipasezymogen vertreten werden. Es hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich, daß das Zystin zunächst den Geweben zur Verfügung gestellt wird. Ihre Zellen verwenden es zum Aufbau von Proteinen. Besonders die Keratine brauchen zu ihrer Bildung sehr viel von dieser Aminosäure. Ob sie synthetisch aus Serin oder Alanin oder einer anderen Aminosäure unter Anlagerung der Thiogruppe bereitet werden kann, wissen wir nicht. Sehr wahrscheinlich ist diese Bildungsweise nicht, denn der tierische Organismus müßte zur Bildung der Thiogruppe energische Reduktionsvorgänge durchführen. Als einziges Material für diese käme wohl die Schwefelsäure in Betracht.

Nun wird sicher immer Zystin, das eben vom Darme resorbiert wurde, direkt zur Taurinbildung zur Verfügung stehen. Ohne Zweifel wird jedoch

[1]) *v. Bergmann: Hofmeisters* Beitr. **4**. 132 (1903).
[2]) *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 81 (1903).
[3]) Vgl. S. 261.

den Leberzellen auch Zystin zugeführt, das Baustein von Zelleiweiß geworden war. Beweisend für diese Annahme ist die Tatsache, daß auch bei lang andauerndem Hunger Taurin enthaltende Gallensäuren zur Ausscheidung gelangen. Wenn auch mit der Tatsache gerechnet werden muß, daß solche nach erfolgter Ausscheidung vom Darme wieder aufgenommen und der Leber wiederum zugeführt wird, so sprechen doch alle Beobachtungen dafür, daß immer auch eine Neubildung von Taurin erfolgt.

Wir werden noch eingehend[1]) auf die Beobachtung zurückkommen, daß alle Zellarten mit lebhaftem Stoffwechsel ständig Zystein als solches oder in Verbindung mit Glutaminsäure[2]) bzw. mit anderen Aminosäuren enthalten. Wir werden erfahren, daß der SH-Gruppe eine große Bedeutung bei Oxydations- bzw. Reduktionsvorgängen in den Zellen zukommt. Zystein geht durch Oxydation leicht in Zystin und dieses wieder durch Reduktion in Zystein über.

Kehren wir nunmehr zur Zystinurie zurück. Zu einer Zeit, als man annahm, daß der Abbau der Proteine im Darmkanal nicht bis zu Aminosäuren führe, sondern hochmolekulare Peptone zur Resorption gelangen und sofort wieder in Eiweiß übergehen sollten, war man geneigt, die Ausscheidung von Zystin auf seine Entstehung im Darmkanal zurückzuführen. Der Organismus sollte mit dieser Aminosäure nichts anzufangen wissen. Daß diese Vorstellung ganz unbegründet war, ergab die Feststellung, daß der normale Organismus selbst sehr große Cystinmengen abbauen kann.[3]) Auch Polypeptide, an deren Aufbau Zystin beteiligt ist, ergeben eine Steigerung des Schwefelsäuregehaltes im Harn.[4]) Der aufgenommene Schwefel gelangt fast ausschließlich in dieser Form zur Ausscheidung. Die Bildung von Zystin bei der Verdauung der Proteine kann somit auf keinen Fall die Ursache der Zystinurie sein. Würde ferner das Zystin nicht mehr verwertbar sein, wenn es in freiem Zustand in den Organismus gelangt, dann müßte man erwarten, daß in jenen Fällen von Zystinurie, in denen annähernd soviel Zystin im Harn zur Ausscheidung kommt, als mit der Nahrung aufgenommen wird, die Proteine der Gewebe diesen Baustein nicht besitzen. Die Bestimmung des Zystingehaltes von Geweben und insbesondere von Haaren und Nägeln bei Personen, die eine Zystinurie zeigten, ergab, daß kein Unterschied gegenüber der Zusammensetzung der entsprechenden Proteine von normalen Individuen vorhanden ist.[5])

Das bei der Cystinurie zur Ausscheidung gelangende Zystin dürfte somit mindestens zwei Quellen entstammen. Einmal wird solches direkt von der aus dem Darmkanal resorbierten Aminosäure abstammen können. Wird diese von den Zellen der einzelnen Organe und insbesondere auch von den Leberzellen nicht gebraucht, dann wird es ohne Zweifel durch die Nieren ausgeschieden. Ferner entsteht Zystin beim Abbau von Zellproteinen. Die Herkunft der erwähnten Aminosäure aus dieser Quelle beweist, daß im Zellstoffwechsel Aminosäuren gebildet werden. Die Aminoazidurie und

[1]) Vgl. Band 2, Vorlesung 14.

[2]) Vgl. S. 333.

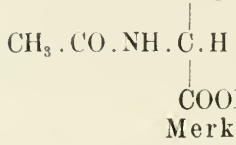
[3]) Vgl. u. a. *L. Blum: Hofmeisters* Beitr. **5**. 1 (1903). Hier findet sich weitere Literatur. — *C. H. Rothera:* Journ. of Physiol. **32**. 175 (1905). — *H. B. Lewis* und *Lucie E. Root:* The J. of Biol. Chem. **50**. 303 (1922).

[4]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 187 (1905).

[5]) *Emil Abderhalden*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 557 (1903).

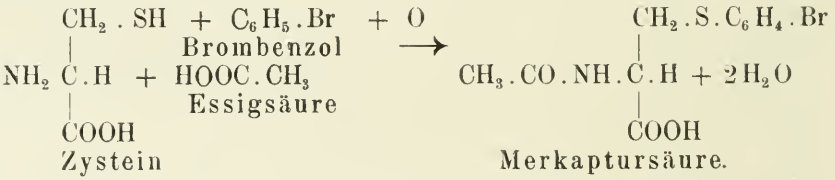
die Diaminurie deuten in gleicher Weise darauf hin, daß die Körperzellen Eiweiß bis zu den einfachsten Bausteinen abbauen können.

Bei Hunden und Kaninchen läßt sich noch auf eine andere Weise der Beweis erbringen, daß Zystin im Zellstoffwechsel auftritt. Verfüttert man nämlich diesen Tieren Halogenbenzol, z. B. Brombenzol, $C_6H_5.Br$, dann tritt im Harn eine schwefelhaltige Verbindung — Merkaptursäure genannt — auf.[1]) Sie hat die folgende Struktur[2]):



Merkaptursäure.

Vergleicht man den Aufbau dieser Verbindung mit demjenigen des Zysteins, dann erkennt man leicht die nahen Beziehungen, die zwischen diesen beiden Verbindungen bestehen. Das verabreichte Halogenbenzol ist mit der Thiogruppe des Zysteins in Verbindung getreten. Es hat außerdem noch eine zweite Reaktion stattgefunden. Mit der Aminogruppe hat sich ein Essigsäurerest verbunden. Die folgenden Formeln bringen die beiden Reaktionen zum Ausdruck:



Zystein — Merkaptursäure.

Die Bindung des aufgenommenen Halogenbenzols durch Zystein und Essigsäure ist im Prinzip ein ähnlicher Vorgang, wie die Paarung mancher Verbindungen mit Schwefelsäure und Glukuronsäure und die Kuppelung von Säuren mit Glykokoll. Es wird ohne Zweifel Zystein, das sonst in den Geweben zum weiteren Abbau gelangen würde, abgefangen. Wir erhalten damit ohne Zweifel auch Zystin bzw. Zystein, das aus Zelleiweiß hervorgegangen ist. zu Gesicht, denn es tritt auch beim hungernden Hunde die Bildung von Merkaptursäuren ein.

Das Auftreten von Zystin bei der Zystinurie, die Bildung von Taurin und die Möglichkeit, große Mengen von Zystein durch Verfütterung von Halogenbenzol abzufangen — d. h. künstlich eine Zysteinurie zu erzeugen — und endlich die Beobachtung, daß auch beim hungernden Tiere zystinreiche Proteine, wie Haare und Nägel, gebildet werden, alle diese Feststellungen zusammen beweisen, daß im Zellstoffwechsel Aminosäuren und insbesondere Zystin bzw. Zystein entstehen.[3]) Es ist nach den vor-

[1]) *E. Baumann* und *C. Preusse:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **12**. 806 (1879); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **5**. 309 (1881). — Vgl. ferner *W. Mc Kim Marriot* und *C. G. L. Wolf:* Biochem. Zeitschr. **7**. 213 (1907).

[2]) *E. Friedmann: Hofmeisters* Beitr. **4**. 486 (1903).

[3]) Vgl. auch *H. B. Lewis* und *D. A. Mc Ginty:* The J. of biol. Chem. **53** 349 (1922).

liegenden Ergebnissen sehr unwahrscheinlich, daß Zystin allein aus vorhandenem Zelleiweiß abgespalten wird und ein an dieser Aminosäure ärmeres Protein in der Zelle zurückbleibt. Es spricht vielmehr alles dafür, daß die Loslösung einzelner Aminosäuren mit einem weitgehenden Abbau des ganzen Eiweißmoleküls verknüpft ist.

Wir kennen noch zwei weitere Aminosäuren, die sich abfangen lassen, wenn man bestimmte Verbindungen verfüttert oder solche im Organismus selbst entstehen. Der einen sind wir schon begegnet, nämlich dem Glykokoll. Wir stellten fest, daß Phenylessigsäure im Harn als Phenazetursäure erscheint.[1]) Diese liefert bei der Hydrolyse Glykokoll und Phenylessigsäure. Schon lange bevor diese Verbindung zur Beobachtung kam, war festgestellt worden, daß im Harne eine Verbindung vorkommt, die aus Glykokoll und Benzoësäure hervorgegangen ist. *Liebig* hatte im Jahre 1829 die Hippursäure im Harn von Pferden entdeckt. Bald darauf stellten *Ure*[2]), *Keller* und *Wöhler*[3]) fest, daß verfütterte Benzoësäure nicht oder doch nur zum kleinsten Teil als solche im Urin auftritt, sondern eine Zunahme der Hippursäure zur Folge hat. Mit dieser Beobachtung war die erste Synthese im tierischen Organismus festgestellt. Hatte man bis dahin nur der Pflanzenzelle die Fähigkeit, Synthesen zu vollziehen, zuerkannt, so konnte nach der wichtigen Feststellung von *Wöhler* bald an zahlreichen Beispielen gezeigt werden, daß auch die Zellen der Tiere aus Bausteinen zusammengesetzte Verbindungen aufzubauen vermögen. Die Entstehung der Hippursäure ergibt sich ohne weiteres aus dem Resultat ihrer Hydrolyse:

$$\underset{\text{Hippursäure}}{C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH} + H_2O \rightarrow \underset{\text{Benzoësäure}}{C_6H_5.COOH} + \underset{\text{Glykokoll.}}{NH_2.CH_2.COOH}$$

$$\underset{\text{Benzoësäure}}{C_6H_5.CO\,OH} + \underset{\text{Glykokoll}}{H\,NH.CH_2.COOH} - H_2O \rightarrow \underset{\text{Hippursäure.}}{C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH}$$

Hippursäure ist synthetisch z. B. aus Benzamid und Monochloressigsäure erhalten worden:

$$\underset{\text{Benzamid}}{C_6H_5.CO.NH_2} + \underset{\text{Monochloressigsäure}}{Cl.CH_2.COOH} = \underset{\text{Hippursäure.}}{C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH} + HCl$$

Man erhält sie ferner, indem man Glykokoll und Benzoësäure im eingeschlossenen Rohr 1—2 Stunden auf 160° erhitzt.
Die Phenazetursäure stellt die nächste Homologe der Hippursäure dar:

$$\underset{\text{Hippursäure}}{C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH} \qquad \underset{\text{Phenazetursäure.}}{C_6H_5.CH_2.CO.NH.CH_2.COOH}$$

Es sind noch zahlreiche Paarungen von Säuren mit Glykokoll bekannt geworden. So wurde beobachtet, daß in den Organismus von Kaninchen und Hunden eingeführte Naphtoësäuren im Harn als Naph-

[1]) Vgl. S. 514.
[2]) *Ure:* Proc. med. and surg Journ. (1841).
[3]) *Wilh. Keller* (und *Wöhler*): *Liebigs* Annalen. **43**. 108 (1843). — *F. Wöhler* und *F. Frerichs:* Ebenda. **65**. 335 (1843). — Vgl. weitere Literatur bei *Wilhelm Wiechowski: Hofmeisters* Beitr. **7**. 204 (1905).

tursäuren wieder erscheinen.[1]) Die Bildung dieser Verbindungen ist derjenigen der Hippursäure ganz entsprechend:

$$\underbrace{C_{10}H_7 . CO\,OH}_{\text{Naphtoësäure}} + \underbrace{H\,NH . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{C_{10}H_7CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Naphtursäure.}} + H_2O$$

Ebenso wird auch Salizylsäure mit Glykokoll[2]) gepaart. Es entsteht Oxyhippursäure:

$$\underbrace{OH . C_6H_4 . CO\,OH}_{\text{Salizylsäure}} + \underbrace{H\,NH . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{OH . C_6H_4 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{o-Oxyhippursäure=Salizylursäure.}} + H_2O$$

Von Interesse ist, daß auch alkylierte Benzoësäuren, wie z. B. die Toluylsäure[3]), an Glykokoll gekuppelt werden und dann als alkylierte Hippursäure zur Ausscheidung gelangen:

$$\underbrace{CH_3 . C_6H_4 . CO\,OH}_{\text{Toluylsäure}} + \underbrace{H\,NH . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} =$$

$$= \underbrace{CH_3 . C_6H_4 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Tolursäure.}} + H_2O.$$

Wir haben schon bei der Besprechung der Glukuronsäure, die im tierischen Organismus eine ganz gleiche Rolle spielt, wie das Glykokoll, gesehen, daß die Zellen Stoffe, die an und für sich zur Kuppelung nicht geeignet sind, teils durch Oxydation, teils auch durch Reduktion und unter Umständen auch durch Kombination beider Prozesse vorbereiten. So wird Toluol[4]) zunächst in Benzoësäure übergeführt und dann mit Glykokoll gekuppelt. Ganz ebenso verhalten sich Äthyl- und Propylbenzol.[5]) Ferner wird Xylol zu Toluylsäure oxydiert. Von Interesse ist auch die Oxydation von Aldehyden zu Säuren. Als Beispiele eines solchen Vorganges seien die Überführung von Nitrobenzaldehyd in Nitrobenzoësäure und die nun erfolgende Bildung von Nitrohippursäure[6]) und ferner die Entstehung von Pyromykursäure=Brenzschleimsäure-glykokoll angeführt:

$$\underbrace{NO_2 . C_6H_4 . CHO}_{\text{Nitrobenzaldehyd}} + O = \underbrace{NO_2 . C_6H_4 . COOH}_{\text{Nitrobezoësäure}}$$

$$\underbrace{NO_2 . C_6H_4 . COOH}_{\text{Nitrobenzoësäure}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} =$$

$$\underbrace{NO_2 . C_6H_4 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Nitrohippursäure.}} + H_2O.$$

[1]) *Rudolf Cohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 112. (119) (1894).

[2]) *Bertagnini: Liebigs* Annalen. **97**. 248. (1856) und *E. Baumann* und *E. Herter:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 244 (253) (1877/78).

[3]) *Schultzen* und *Naunyn:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 352 (1867).

[4]) *E.* und *H. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 161 (1882/83). — *E. Salkowski:* Ebenda. **9**. 229 (1885).

[5]) *M. Nencki* und *P. Giacosa:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 325 (1880).

[6]) *Rudolf Cohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 224 (292) (1893).

$$\begin{array}{l} CH = C \,.\, C\!\!<\!\!\begin{smallmatrix} O \\ H \end{smallmatrix} \\ | \qquad\quad >O \\ CH = CH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH = C \,.\, CO\,OH + H\,NH \,.\, CH_2 \,.\, COOH = \\ | \qquad\quad >O \\ CH = CH \end{array}$$

α-Furfurol = Brenzschleimsäurealdehyd — Brenzschleimsäure — Glykokoll.

$$\begin{array}{l} CH = C \,.\, CO \,.\, NH \,.\, CH_2 \,.\, COOH \\ | \qquad\quad >O \qquad\qquad\qquad + H_2O. \\ CH = CH \end{array}$$

Brenzschleimsäure-glykokoll.

Von besonderem Interesse ist die Überführung von Benzamid[1]) in Hippursäure, denn hier muß unter Wasseraufnahme zunächst Benzoësäure gebildet werden:

$$\underbrace{C_6H_5 \,.\, CO \,.\, NH_2}_{\text{Benzamid}} + H_2O = \underbrace{C_6H_5 \,.\, COOH}_{\text{Benzoësäure}} + NH_3.$$

Die Fähigkeit des Organismus, Verbindungen mit Glykokoll zu kuppeln, erstreckt sich nicht nur auf die Benzoësäure und ihre Derivate, sondern auch auf Karbonsäuren des Furan-, Thiophen- und Pyridinkerns. So wird aus Thiophenaldehyd[2]) zunächst Thiophensäure gebildet und diese mit Glykokoll in die Thiophenursäure verwandelt:

$$\underbrace{C_4H_3S \,.\, CHO}_{\text{Thiophenaldehyd}} + O = \underbrace{C_4H_3S \,.\, COOH}_{\text{Thiophensäure}}; C_4H_3S \,.\, COOH + NH_2 \,.\, CH_2 \,.\, COOH =$$

$$\underbrace{C_4H_3S \,.\, CO \,.\, NH \,.\, CH_2 \,.\, COOH}_{\text{Thiophenursäure.}} + H_2O.$$

Die Verfolgung des Verhaltens derartiger Verbindungen im Organismus hat in mehr als einer Hinsicht großes Interesse. Wir erhalten durch diese Untersuchungen einen klaren Einblick in die Leistungen der tierischen Zelle. Wir sehen sie mit der größten Leichtigkeit Oxydations- und auch Reduktionsvorgänge ausführen, Wasser abspalten und Wasser anlagern, je nachdem die Umstände es verlangen.

Die Fähigkeit des tierischen Organismus, alle möglichen Verbindungen, die ihm mit wenig Ausnahmen normalerweise nie zugeführt werden, mit bestimmten Produkten, wie Glykokoll, Zystein, Schwefelsäure und Glukuronsäure und auch mit Harnstoff zu verknüpfen, hat zu der Frage geführt, welchen Zweck wohl diese Paarung haben mag. Es werden die einzelnen dem Organismus zum größten Teil ganz fremden Stoffe bald nach ihrem Eintritt in den Organismus in eine bestimmte Form gebracht, in dieser durch den Körper geleitet und durch die Nieren ausgeschieden. Man hat

---

[1]) *Leon v. Nencki:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 1. 420 (1873).

[2]) *Rudolf Cohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 17. 281 (1893). — Vgl. *Emil Fromm:* Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen. Karl J. Trübner. Straßburg 1903. S. 14 ff. und in *Marceli Nencki* „Opera omnia" die zahlreichen dieses Gebiet berührenden Untersuchungen dieses Forschers (Vieweg & Sohn, Braunschweig 1905).

vielfach den ganzen Vorgang als einen Schutz des tierischen Organismus gegen fremdartige Produkte aufgefaßt. Manchmal entledigt er sich ihrer durch Abbau. Ist aus irgend einem Grunde eine völlige Zerstörung des eingeführten Moleküls unmöglich, dann kommt es, wenn irgend möglich, zur Paarung. Daß in der Tat in vielen Fällen durch die Kuppelung mit den genannten Verbindungen eine schädliche Verbindung in eine unschädliche oder doch viel weniger schädliche verwandelt wird, zeigen die folgenden Ergebnisse.[1]) Die tödliche Dosis von Phenylpropionsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, ist ca. $0{\cdot}8\,g$ pro Kilogramm Körpergewicht. Phenylpropionyl-glykokoll, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH$, bewirkt selbst in einer Menge von $15\,g$ keine Erscheinungen. Zimtsäure ist zwar weniger giftig als Phenylpropionsäure, aber immerhin nicht ganz unwirksam. Sie wird nach erfolgter Paarung mit Glykokoll ganz ungiftig.

Hippursäure ist immer im Harne vorhanden. Ihre Menge ist beim Karnivoren am geringsten und am größten beim Herbivoren.[2]) Mit der Pflanzennahrung werden stets aromatische Verbindungen aller Art aufgenommen. Soweit diese in Benzoësäure verwandelt werden können, treten sie in Form von Hippursäure in den Harn über. Ferner trifft man im Harn Phenazetursäure. Endlich haben wir schon erwähnt, daß Glykokoll die einzige Aminosäure ist, die sich häufig im Urin auch im freien Zustande vorfindet. Uns interessiert zunächst die Frage, ob der Bildung von Hippursäure im tierischen Organismus Grenzen auferlegt sind, und wo diese beginnen. A priori ist zu erwarten, daß er nicht allzuviel Hippursäure bilden kann, denn die meisten Eiweißkörper enthalten sehr wenig Glykokoll, ja manchen, wie den Albuminen, fehlt diese Aminosäure ganz. Wir treffen nur in jenen Eiweißstoffen viel Glykokoll an, die im Organismus eine mechanische Rolle spielen. So enthalten das Elastin, das Kollagen usw. viel von diesem Eiweißbaustein. Schon die großen Hippursäuremengen, die manche Pflanzenfresser bei Aufnahme von Heu ausscheiden, erweckten Zweifel, ob ihre Bildung von der Menge des im Eiweiß zur Verfügung stehenden Glykokolls abhängig ist. Dazu kamen dann noch die Erfahrungen, die bei Versuchen über die Hippursäurebildung nach Verfütterung von Benzoësäure gemacht worden sind.[3]) Es zeigte sich, daß man hungernden Tieren durch Eingabe dieser Säure große Mengen von Glykokoll entziehen kann. Nun wurden die Versuchstiere getötet und der Gehalt ihres gesamten Körpers an Glykokoll festgestellt. Die erhaltene Ausbeute an dieser Aminosäure war nicht geringer als diejenige, die Hungertiere lieferten, die keine Benzoësäure erhalten hatten.[4]) Dieses Ergebnis beweist in einwandfreier Weise, daß der tierische

[1]) *H. D. Dakin:* The Journ. of Biol. Chem. **5**. 413 (1909).

[2]) Vgl. z. B. *Henneberg, Stohmann* und *Rautenberg: Liebigs* Annalen. **124**. 200 (1862). — *Weiske, Wildt* und *Pfeiffer:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **6**. 1410 (1873).

[3]) *Wilhelm Wiechowski: Hofmeisters* Beiträge. **7**. 204 (1905). — *Rudolf Cohn:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **53**. 435 (1905). — *Adolf Magnus-Levy:* Biochem. Zeitschr. **6**. 523 (1907). — *Johann Lewinski:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **58**. 397 (1908). — *W. H. Parker* und *Graham Lusk:* Amer. Journ. of Physiol. **3**. 472 (1900). — *A. J. Ringer:* Journ. of Biol. Chem. **10**. 327 (1911). — *Albert A. Eppstein* und *Samuel Bookman:* Ebenda. **10**. 327 (1911).

[4]) *Emil Abderhalden* und *Paul Hirsch:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**. 292 (1912). — Vgl. auch *Emil Abderhalden, Alfred Gigon* und *Eduard Strauss:* Ebenda. **51**. 311 (1907).

Organismus große Mengen von Glykokoll selbst bereiten kann. Es ist noch unentschieden, ob seine Bildung durch Abbau von anderen Aminosäuren erfolgt, oder ob eine Synthese vorliegt. Es ist wohl möglich, daß beide Wege eingeschlagen werden. Übrigens entgeht bei sehr reichlicher Zufuhr von Benzoësäure eine geringe Menge davon der Kuppelung mit Glykokoll.[1]) Ein kleiner Teil kann sich auch mit Glukuronsäure paaren.[2])

Wir können somit den Nachweis von Glykokoll nicht unmittelbar als Beweis dafür anführen, daß diese Aminosäure als solche bei der Hydrolyse von Zellproteinen entsteht. Würde es sich feststellen lassen, daß Glykokoll beim Abbau von bestimmten Aminosäuren gebildet wird, dann wäre durch die Beobachtung der Hippursäurebildung erwiesen, daß im Zellstoffwechsel Aminosäuren gebildet werden. Es kämen ganz besonders die Versuche an hungernden Tieren in Betracht. Vielleicht erfolgt die Bildung der Hippursäure nicht immer in der gleichen Art. Es wäre z. B. auch denkbar, daß die Benzoësäure mit irgend einer aliphatischen Monoamino-monokarbonsäure verbunden und diese dann sekundär durch Abbau bis auf den Glykokollkomplex zerlegt würde.

Die Synthese von Hippursäure aus Glykokoll und Benzoësäure hat nicht nur deshalb allgemeinere Bedeutung erlangt, weil sie die erste im tierischen Organismus nachgewiesene Synthese darstellt, sondern vor allem auch deshalb, weil *Bunge* und *Schmiedeberg*[3]) zum erstenmal diesen Aufbau als Prüfstein dafür wählten, ob derartige Vorgänge auch von bestimmten Organen dann vollzogen werden, wenn sie nicht mehr mit dem Körper in Zusammenhang stehen. Diese beiden Forscher entfernten Hunden eine Niere und leiteten durch das frische Organ Blut, das ungerinnbar gemacht worden war. Es wurde durch die Nierenarterie zu- und durch die Nierenvene abgeleitet. Gleichzeitig wurde die aus dem Ureter ausfließende Flüssigkeit — Harn — aufgefangen. Es wurde nun festgestellt, ob das Blut und der Harn Hippursäure enthielten. Dann wurden der Durchströmungsflüssigkeit Glykokoll und Benzoësäure zugesetzt. Die überlebende Niere vollzog die Synthese zu Hippursäure. Wurde nun Benzoësäure durch die Niere geleitet, dann kam die Synthese bald zum Stillstand. Es fehlte an Glykokoll. Sie kam wieder in Gang, wenn diese Aminosäure zur Verfügung gestellt wurde. Die Synthese der Hippursäure erfolgte sowohl, wenn bei 37° gearbeitet wurde, als auch bei Zimmertemperatur.

Für das Zustandekommen der Hippursäuresynthese haben sich die roten Blutkörperchen und die lebenden Zellen der Niere als von großer Bedeutung erwiesen. Wird das Nierengewebe durch Zerhacken zerstört oder noch besser durch Zerreiben mit Glasscherben, so findet die Kuppelung von Glykokoll und Benzoësäure anscheinend nicht mehr statt. Auch wenn die Niere auf —20° abgekühlt und bei 40° wieder aufgetaut worden war, bildete sie keine Hippursäure mehr aus den Komponenten. Ebensowenig gelang es, die Synthese zu bewirken, wenn statt des ganzen Blutes nur Blutserum durch die Niere geleitet wurde. Daß dem Sauerstoff eine wich-

[1]) Vgl. z. B. *Theodor Brugsch* und *Rahel Hirsch:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **3**. 663 (1906). — *A. J. Ringer:* The Journ. of Biol. Chem. **10**. 327 (1911).

[2]) Vgl. S. 40.

[3]) *G. v. Bunge* und *O. Schmiedeberg:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 6 233 (1877).

tige Rolle bei dieser Synthese zukommt, geht aus den folgenden Versuchen hervor.[1]) Leitet man Blut durch die Niere, in dem der Sauerstoff durch Kohlenoxyd verdrängt ist, so erhält man keine Hippursäuresynthese. Es konnte den Nierenzellen auch durch Chinin die Fähigkeit genommen werden, Hippursäure zu bilden.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Synthese der Hippursäure aus Glykokoll und Benzoësäure unter Wasserabspaltung einem Ferment zuzuschreiben ist. Man hat versucht, ein solches zu isolieren. Einige Versuche, in denen es — im Gegensatz zu früheren — glückte, auch in zerhackter Niere die Hippursäuresynthese festzustellen[2]), lassen hoffen, daß es gelingen wird, die Kuppelung von Glykokoll und Benzoësäure auch ohne direkte Verwendung von Organen und Zellen zu vollziehen.

Was den Ort der Hippursäurebildung im tierischen Organismus anbetrifft, so ist zu bemerken, daß das eben Angeführte nur für Hunde gilt. Frösche bilden auch nach Entfernung der Niere und der Leber[3]) Hippursäure. Ebenso ließ sich bei Kaninchen nach Wegnahme der Nieren nach Eingabe von Benzoësäure reichlich Hippursäure feststellen.[4]) Diese Beobachtung wird durch die Feststellung ergänzt, daß die Leber von Kaninchen beim Durchleiten von Benzoësäure Hippursäure liefert.[5]) Es ist möglich, daß beim Fleischfresser die Hippursäuresynthese eine lokalisiertere ist als beim Pflanzenfresser, weil bei ihm die Hippursäure unter normalen Verhältnissen nur in geringer Menge gebildet wird. Die Menge der vom Menschen pro Tag ausgeschiedenen Hippursäure beträgt im Mittel bei gewöhnlicher Kost 0·7 *g*.[6]) Sie kann nach reichlichem Genuß von Gemüse und Obst auf mehr als 2 *g* ansteigen.

Es ist in Erwägung gezogen worden, ob nicht die aromatischen Bausteine des Eiweißes — insbesondere das Phenylalanin und das Tyrosin — in den Geweben zu Benzoësäure abgebaut werden. Es scheint dies jedoch nach allen vorliegenden Beobachtungen nicht der Fall zu sein. Dagegen kann die im Darm durch Bakterien aus Phenylalanin entstehende Phenylpropionsäure in Benzoësäure übergeführt werden.

Das Glykokoll findet im tierischen Organismus nicht nur zur Kuppelung der erwähnten Verbindungen Verwendung, sondern es tritt regelmäßig gepaart mit Cholsäure und Desoxycholsäure in der Galle auf. Die Glykochol- und Glykodesoxycholsäure, oder richtiger Cholyl- bzw. Desoxycholyl-glyzin genannt, sind entsprechend wie die Taurocholund Taurodesoxycholsäure zusammengesetzt. Beide enthalten den gleichen Paarling, nämlich die Cholsäure bzw. die Desoxycholsäure. Der Umstand, daß beständig zur Bildung dieser Gallensäuren Glykokoll verwendet wird, entzieht der Hippursäurebildung bei Verabreichung von Benzoësäure und anderen zur Paarung fähigen Verbindungen diese Aminosäure zum Teil.

[1]) *A. Hoffmann:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **7**, 233 (1877).

[2]) *Wilhelm Kochs: Pflügers* Archiv. **20**. 64 (1879). — *J. E. Abelous* et *H. Ribaut:* Compt. rend. de la Soc. biol. 9. juin 1900. — *M. R. Berminzone:* Bollettino acad. med. di Genua. **16**. 1 (1901).

[3]) *G. v. Bunge* und *O. Schmiedeberg:* l. c. S. 559. Zitat [3]).

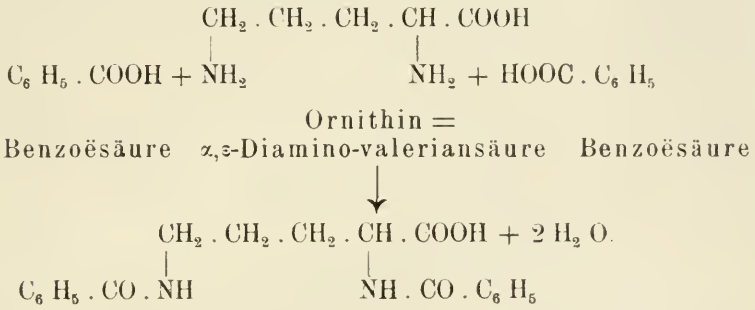
[4]) *W. Salomon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3**. 365 (1879).

[5]) *E. Friedmann* und *Hermann Tachau:* Biochem. Zeitschr. **35**. 88. (1911).

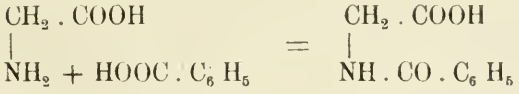
[6]) *Hallwachs: Liebigs* Annalen. **106**. 164 (1858). — *C. Platt:* Journ. of the Americ. Chem. Soc. **19**. 382 (1897).

Die Notwendigkeit einer unter Umständen sehr umfassenden Neubildung von Glyzin erhellt auch aus dieser Beobachtung.

Interessanterweise bilden die Vögel, wenn ihnen Benzoësäure verfüttert wird, keine Hippursäure.[1]) An ihrer Stelle tritt im Kloakeninhalt eine Säure auf, die zwei Benzoylgruppen trägt. Sie wurde bald als Dibenzoyl-ornithin = Dibenzoyl-α-ε-diamino-valeriansäure erkannt. Sie ist Ornithursäure genannt worden:



Es liegt genau die gleiche Synthese vor, wie bei der Bildung von Hippursäure aus Glykokoll und Benzoësäure:



Das Ornithin stammt ohne Zweifel aus dem Arginin. Es wird unter normalen Verhältnissen weiter abgebaut und kommt nur zum Vorschein, wenn es durch Eingabe von Benzoësäure abgefangen wird.

In diesem Zusammenhang sei der interessanten Beobachtung gedacht, daß Menschen nach Eingabe von Phenylessigsäure Phenylazetylglutamin im Harn ausscheiden.[2])

Wir kennen nun noch eine Stoffwechselanomalie, bei der im Harn eine Verbindung erscheint, die mit bestimmten Bausteinen der Proteine in Zusammenhang steht. Es ist dies die Alkaptonurie. Bei ihr treten zwar nicht Aminosäuren als solche auf, wohl aber eine Abbaustufe aus solchen, die sicher nur aus ihnen selbst und nicht aus zusammengesetzten Verbindungen hervorgegangen sein kann. Infolgedessen können wir diese Stoffwechselanomalie ebenfalls als Beweis dafür heranziehen, daß im Zellstoffwechsel aus Zelleiweiß Aminosäuren gebildet werden. Die Alkaptonurie ist im Jahre 1859 von *Boedeker*[3]) entdeckt worden. Er beobachtete, daß der Harn bei dieser Stoffwechselanomalie stark reduzierende

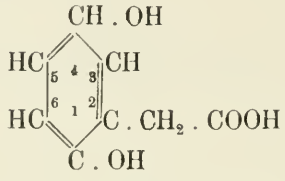
---

[1]) *M. Jaffé:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **10**. 1925 (1877); **11**. 401 (1878). — Vgl. auch *J. Yoshikawa:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **68**. 79 (1910).

[2]) Vgl. S. 515, Zitat [4]).

[3]) *Boedeker:* Zeitschr. f. ration. Med. **7**. 130 (1859); *Liebigs* Annalen. **117** 98 (1861).

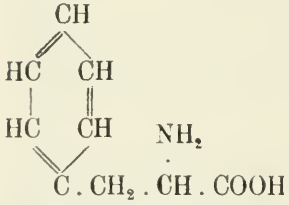
Eigenschaften besitzt und ferner beim Stehen an der Luft sich bei alkalischer Reaktion bald dunkel färbt. Schließlich wird er ganz schwarz und scheidet braune Flocken ab.[1]) *Boedeker* beobachtete ferner, daß sich das „Alkapton“[2]), so wurde die den eigenartigen Eigenschaften des Harns bei Alkaptonurie zugrunde liegende Substanz genannt, mit basischem Bleiazetat ausfällen läßt. Zerlegt man das entstandene Bleisalz durch Schwefelwasserstoff, dann gelangt man zu einer kristallisierenden Verbindung. Ihre Zusammensetzung wurde von *Wolkow* und *E. Baumann*[3]) erkannt. Es handelt sich um eine 1, 4-Dioxyphenyl-3-essigsäure = Hydrochinonessigsäure[4]), auch Homogentisinsäure genannt:



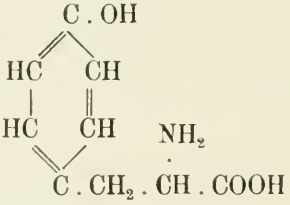
Homogentisinsäure.

Die genannten beiden Forscher erkannten auch schon eine Mutfersubstanz der erwähnten Verbindung, nämlich das Tyrosin. Eingabe dieser Aminosäure führte nämlich nicht nur zu einer starken Vermehrung der Homogentisinsäure, sondern es entsprach die Zunahme genau der eingeführten Menge der erwähnten Verbindung. *W. Falta* und *E. Langstein*[5]) erhoben den gleichen Befund für Phenylalanin. Tryptophan ergab keine Zunahme der Homogentinsäure im Harn des mit Alkaptonurie Behafteten.

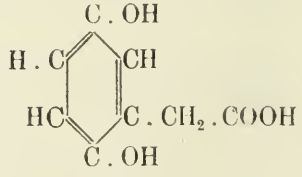
Die nahen Beziehungen von Phenylalanin und Tyrosin zur Homogentisinsäure zeigen die folgenden Formeln:



β-Phenyl-α-aminopropionsäure



β-p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure



1, 4-Dioxyphenyl-3-essigsäure

[1]) Vgl. hierzu *Carl Th. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 69. 329 (1910).

[2]) Der Name Alkapton gründet sich auf die Eigenschaft des Harns, bei Zusatz von Alkali und Sauerstoff (Luft) sich rasch dunkel zu färben. καπτειν = begierig verschlucken.

[3]) *M. Wolkow* und *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 15. 228 (1891). Hier findet sich die Literatur über alle bis 1891 gemachten Beobachtungen. — Vgl. auch *Kirk:* British med. Journ. 2. 1017 (1886); Journ. of. anat. and physiol. 23. 69 (1889). — *Archibald E. Garrod* und *W. H. Hurtley:* Journ. of physiol. 36. 136 (1907). — *G. Katsch:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 48. S. 1337 (1918).

[4]) Vgl. die Synthese der Homogentisinsäure bei *E. Baumann* und *S. Fränkel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20. 219 (1894).

[5]) *W. Falta* und *Leo Langstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37. 513 (1903).

Wir werden auf diese interessante Stoffwechselanomalie noch zurückkommen.[1]) Sie hat viele Aufschlüsse über die Art des Abbaus von Aminosäuren im tierischen Organismus gebracht. Hier wollen wir sie nur insofern besprechen, als sich Beweise für die Bildung von Aminosäuren aus Zelleiweiß aus den Ergebnissen der an Personen, die eine Alkaptonurie aufweisen, angestellten Versuche ergeben haben.

Das Studium der im Harn erscheinenden Menge an Homogentisinsäure ergab, daß ein Einfluß der Art und Quantität des aufgenommenen Eiweißes unverkennbar ist.[2]) Je mehr Tyrosin und Phenylalanin die verabreichten Proteine besitzen, um so mehr Homogentisinsäure wird im allgemeinen gebildet. Die mit Alkaptonurie Behafteten sind ausgezeichnete Objekte zum Studium des Eiweißstoffwechsels. Wir können bei ihnen einmal das Verhalten des mit dem Eiweiß zugeführten Stickstoffs und Schwefels verfolgen. Außerdem gibt uns die Feststellung der im Nahrungseiweiß enthaltenen homozyklischen Verbindungen und der ausgeschiedenen Homogentisinsäure Auskunft darüber, ob Teile von Tyrosin und Phenylalanin in irgend einer Form im Organismus zurückgeblieben sind. Je mehr Anhaltspunkte wir für das Verhalten des Nahrungseiweißes im tierischen Organismus besitzen, um so eindeutiger werden die Ergebnisse.

Zunächst glaubte man, daß die Bildung der Homogentisinsäure sich im Darmkanal vollziehe. Es sollte eine Bakterienwirkung vorliegen. Bald erkannte man jedoch, daß ihre Entstehung in die Gewebe verlegt werden muß. In vielen Fällen von Alkaptonurie wird offenbar unter bestimmten Bedingungen[3]) überhaupt kein Phenylalanin und Tyrosin ganz abgebaut. Es bleibt die Zerlegung dieser Aminosäuren bei der Homogentisinsäure stehen. Würde, bevor diese in die Gewebe übertreten, aus ihnen die genannte Säure gebildet, dann müßten die Zelleiweißstoffe jener Individuen, die mit Alkaptonurie behaftet sind, frei von Phenylalanin und Tyrosin sein, oder es müßte eine Neubildung dieser Aminosäuren in den Zellen eintreten. Eine solche von aromatischen Aminosäuren ist nun nach allen bisherigen Erfahrungen sehr unwahrscheinlich. Es sei in dieser Beziehung an die Erfahrungen mit Gelatine erinnert, mit der der tierische Organismus als einziger Eiweißart nicht auskommt.[4]) Ihr fehlen die aromatischen

[1]) Vgl. *Leo Langstein* und *Erich Meyer:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **78**. 161 (1903). — *A. E. Garrod* und *F. Shirley Hele:* Ebenda. **33**. 198 (1905); **35**. 15. Dez. (1906). — *A. E. Garod* und *J. Wood Clarke:* The Biochem. Journ. **2**. 219 (1907). — *Oscar Gross* und *Eduard Allard:* Zeitschr. f. klin. Med. **64**. H. 344 (1908). — *Oskar Adler:* Biochem. Zeitschr. **21**. 5 (1909). — *Emil Abderhalden* und *R. Massini:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 140 (1910). — Vgl. auch die Zusammenfassung von *Konrad Fromherz:* Über Alkaptonurie. In.-Diss. Karl J. Trübner. Straßburg 1908. — *Ludwig Pincussohn:* Ergebn. d. inneren Med. und Kinderheilk. 8. 454 (1912). — *Gotthard Söderbergh:* Nordisk Med. Arkiv. Abt. II. 1 (1915). — *M. W. Scheltema:* Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Nr. 18. 1464 (1914); Nr. 25. 2659 (1915). — *Katsch:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **127**. H. 3 u. 4 (1918).

[2]) Vgl. *W. Falta:* Archiv f. klin. Med. **81**. 231 (1904). — *Emil Abderhalden* und *Bruno Bloch:* Ebenda. Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 464 (1907).

[3]) Es ist von großem Interesse, daß die Ausscheidung der Homogentisinsäure bei Alkaptonurie zum Verschwinden gebracht werden kann, wenn in der Nahrung die Kohlehydratzufuhr stark herabgedrückt bis aufgehoben wird. Gleichzeitig zeigt sich Azetonbildung. Diese Beobachtungen von *G. Katsch* [Deutsches Archiv. f. klin. Med. **127**. 210 (1918); **134**. 59 (1920)] müssen weiter verfolgt werden.

[4]) Vgl. S. 500.

Bausteine. Erst eine Zugabe von solchen bewirkt, daß die Gelatine anderen Proteinen gleichwertig wird. Ferner haben Stoffwechselversuche ergeben, daß zwar eine der beiden homozyklischen Aminosäuren in der Nahrung fehlen darf, es werden jedoch nicht beide von den Zellen aus ersetzt. Die direkte Untersuchung von Eiweißstoffen eines an Alkaptonurie Leidenden hat ergeben, daß sie ebensoviel Tyrosin und Phenylalanin enthalten, wie die entsprechenden Proteine normaler Individuen.[1]) Daß die Bildung der Homogentisinsäure in den Geweben erfolgt, konnte auch noch dadurch bewiesen werden, daß subkutan eingeführtes Glyzyl-l-tyrosin zu einer Vermehrung der Homogentisinsäure führt.[2])

Die Alkaptonurie beweist mit voller Schärfe, daß im Zellstoffwechsel aus Eiweiß Aminosäuren entstehen. Auch das hungernde, an Alkaptonurie leidende Individuum scheidet beständig Homogentisinsäure aus. Da ihre Entstehung ohne Zweifel von den erwähnten Aminosäuren ausgeht, so müssen diese gebildet werden. Bei Verabreichung von Eiweiß in der Nahrung wird, falls seine Menge bzw. sein Gehalt an Phenylalanin und Tyrosin nicht sehr gering ist, wohl stets ein Teil der ausgeschiedenen Homogentisinsäure direkt auf die resorbierten Aminosäuren zurückzuführen sein. Ein Teil stammt jedoch sicher immer aus abgebautem Zelleiweiß.

Man könnte auch hier den Einwand erheben, daß gerade die Bildung von Tyrosin und Phenylalanin im Zellstoffwechsel die Ursache der Entstehung von Homogentisinsäure sein könnte, während normalerweise diese Aminosäuren in den Geweben nicht entstehen. Diese Annahme ist jedoch ganz unhaltbar. Wir wissen, daß zugeführtes Tyrosin und Phenylalanin nicht zur Bildung von Homogentisinsäure führen, wenn nicht sehr große Mengen davon gegeben werden.[3]) Es erscheinen im Harn ganz geringe Mengen von aromatischen Verbindungen, der allergrößte Teil der verfütterten homozyklischen Aminosäuren wird vollständig über den Benzolkern hinaus abgebaut.

Wir wollen noch bemerken, daß die mit Alkaptonurie behafteten Personen zumeist keine besonderen Erscheinungen zeigen. Sie wird meistens erst in den Krankenhäusern entdeckt. Das Dunkelwerden des Harns führt gewöhnlich zu ihrer Auffindung. Oft fällt den betreffenden Personen auch auf, daß ihr Ohrschmalz tiefbraun gefärbt ist. Es liegt unzweifelhaft eine ganz lokalisierte Stoffwechselanomalie vor. Sie kann verschiedene Ursachen haben. Einmal ist es denkbar, daß die Homogentisinsäure ein ganz normales Abbauprodukt der beiden homozyklischen Aminosäuren darstellt. Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß es, wie eben erwähnt wurde, gelungen ist, bei einem Individuum, das keine Alkaptonurie aufwies, durch reichliche Aufnahme von Tyrosin Homogentisinsäure zur Ausscheidung zu bringen. Es könnte jedoch auch sein, daß die experimentell hervorgerufene Bildung von Homogentisinsäure eine Nebenreaktion beim Abbau der homozyklischen Verbindungen darstellt. Wir haben früher schon erwähnt, daß bei Ver-

[1]) *Emil Abderhalden* und *W. Falta:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**. 143 (1903).
[2]) *Emil Abderhalden, Bruno Bloch* und *Peter Rona;* Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**. 435 (1907).
[3]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 454 (1912).

fütterung von allen möglichen Verbindungen in geringer Menge Abbaustufen im Harn auftreten, die ohne Zweifel nicht solche darstellen, über die der Abbau der ganzen Menge der betreffenden Substanz geht, sondern vielmehr als ein in geringem Umfange eingeschlagener Nebenweg zu betrachten sind.[1]) Der Umstand, daß Individuen, die keine Alkaptonurie besitzen, verfütterte Homogentisinsäure leicht vollständig abbauen, läßt es jedoch als wahrscheinlich erscheinen, daß die bei einem normalen Individuum festgestellte Bildung dieser Säure in dem Sinne zu deuten ist, daß der Abbau der homozyklischen Aminosäuren auch normalerweise über die Homogentisinsäure führt. Es liegt offenbar eine Hemmung in der weiteren Zerlegung dieser Bausteine der Proteine vor. Damit tritt die Alkaptonurie in die Reihe jener Stoffwechselanomalien ein, bei denen Fermente fehlen, oder sich Bedingungen finden, unter denen diese ihre Wirkung nicht entfalten können. Es ist sehr wohl möglich, daß irgend ein Organ versagt, das beim Abbau dieser Verbindungen teilzunehmen hat. Es ist z. B. denkbar, daß die Fermentvorstufe zugegen ist, es fehlt jedoch der Aktivator, der aus dieser das wirksame Ferment bereitet. Auch der umgekehrte Fall ist natürlich möglich. Es ist von größtem Interesse, daß derartige Stoffwechselanomalien vererbbar sind. Auch die Alkaptonurie tritt oft bei mehreren Gliedern der gleichen Familie auf.

Interessant ist die Beobachtung, daß die sogenannte Ochronose[2]) direkt oder indirekt mit der Alkaptonurie zusammenhängt. Man findet bei dieser neben anderen Veränderungen eine mehr oder weniger ausgesprochene Schwarzfärbung der Knorpel. Es spricht vieles dafür, daß dieses Pigment auf die aromatischen Bausteine der Proteine zurückzuführen ist. Welche Beziehungen zur Homogentisinsäurebildung bestehen, ist zurzeit noch unbekannt. Sie scheinen nicht direkter Natur zu sein. Es gibt ohne Zweifel auch Fälle von Ochronose, bei denen die Alkaptonurie fehlt.[3]) Die Veränderung des Knorpels bei der Ochronose kann auch Ursache der Arthritis deformans (alcaptonurica) sein.[4])

Wir hatten die Frage aufgeworfen, ob die Zellen des tierischen Organismus unter normalen Verhältnissen Eiweiß bis zu Aminosäuren abbauen. Zunächst konnten wir feststellen, daß in allen Zellen sich Fermente finden, die einen solchen Abbau durchführen können. Ferner haben wir Stoffwechselanomalien — Aminoazidurie, Zystinurie, Diaminurie und Alkaptonurie — kennen gelernt, die unzweifelhaft beweisen, daß es in den Geweben zur Bildung von Aminosäuren aus Eiweiß kommt. Ferner ergab sich, daß es gelingt, bei Zufuhr bestimmter Verbindungen einzelne Aminosäuren abzufangen. So glückte es durch Eingabe von Halogenbenzol, Zystin bzw. Zystein festzulegen und als Merkaptursäure zur Ausscheidung zu bringen. Ferner konnte bei Vögeln Ornithin, ein Baustein des Arginins, durch Eingabe von Benzoësäure festgelegt werden. Auch die Entstehung von Glutamin — Amid der Glutaminsäure — ließ sich beweisen, indem nach Eingabe von Phenylessigsäure das Kuppelungsprodukt Phenylazetylglutamin

[1]) Vgl. hierzu S. 284.

[2]) *Virchow: Virchows* Archiv. **37**. 217 (1866).

[3]) Vgl. u. A. *Leo Langstein: Hofmeisters* Beiträge. **4**. 145 (1903). — *Valdemar Poulsen:* Beiträge zur path. Anat. u. zur allg. Path. **48**. 346 (1910). Hier finden sich viele Literaturangaben.

[4]) Vgl. z. B. *Gotthard Söderbergh:* Nordish Med. Archiv. Abt. II. 1. (1915).

zur Ausscheidung kam. Auch Glykokoll läßt sich in großen Mengen zur Ausscheidung im Harn in Form gepaarter Verbindungen bringen, doch vermag uns dieser Umstand nichts über die Bildung dieser Aminosäure aus Eiweiß auszusagen, weil sicher festgestellt werden konnte, daß sie von den Zellen des tierischen Organismus — wenigstens ist dies für die Säugetiere bewiesen — neu gebildet werden kann. Wir kommen somit zum Schlusse, daß die Zellen des tierischen Organismus nicht nur die mit dem Blute ihnen zugeführten, vom Darme aufgenommenen Aminosäuren zum Ausgangspunkt aller möglichen Vorgänge machen, sondern daß sie selbst solche durch Abbau von Eiweiß bereiten können.

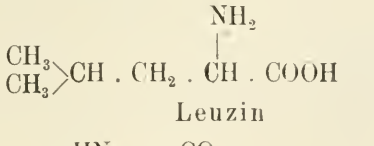
Vorlesung XXVIII.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

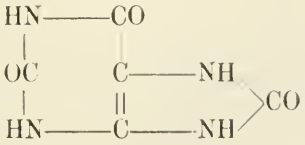
12.

Der Abbau der Aminosäuren im Zellstoffwechsel. Die Endprodukte des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels.

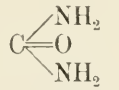
Die Feststellung, daß der Abbau von Eiweißstoffen in den Zellen zu Aminosäuren führt, ist von grundlegender Bedeutung, denn wir müssen genau wissen, von welchen Produkten aus wir die Bildung der Stoffwechselendprodukte des Eiweißstoffwechsels zu verfolgen haben. Es sei schon hier festgestellt, daß beim Menschen, bei den Säugetieren, den eigentlichen Amphibien und, soweit unsere Kenntnisse reichen, auch den Fischen der Harnstoff das charakteristische, stickstoffhaltige Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels darstellt. Bei den Vögeln und Reptilien und vielen Wirbellosen finden wir Harnsäure an Stelle der erwähnten Verbindung. Stellen wir diese beiden Verbindungen irgend einer Aminosäure, z. B. dem Leuzin, gegenüber, dann erkennen wir sofort, daß eine direkte Entstehung dieser Abbaustufen aus den Bausteinen der Proteine nicht denkbar ist:



Leuzin



Harnsäure.



Harnstoff.

Eine Ausnahme macht nur das Arginin, das durch hydrolytische Spaltung in Harnstoff und Ornithin übergeht.[1])

Es muß unzweifelhaft bei allen übrigen Aminosäuren ein weiterer Abbau eintreten, bis Produkte entstanden sind, die Harnstoff bzw. Harn-

[1]) Vgl. S. 320.

säure liefern können. Ist schon eine direkte Beziehung der einzelnen Aminosäuren zu den genannten Stoffwechselendprodukten nicht denkbar, so kommt eine direkte Entstehung von Harnstoff aus Eiweiß, Peptonen oder auch aus Polypeptiden erst recht nicht in Frage. Es sei als Beispiel ein Tripeptid dem Harnstoff gegenübergestellt:

$$NH_2 . CH_2 . CO . \mathit{NH} . \mathit{CH} . (\mathit{CH_3}) . \mathit{CO} . NH . CH\,(C_4H_9) . COOH$$

Glyzyl-alanyl-leuzin.

Harnstoff.

Es muß unzweifelhaft der Bildung der Stoffwechselendprodukte aus Eiweiß ein Abbau zu den einzelnen Bausteinen vorausgehen. Die Beobachtungen über das Auftreten von Aminosäuren im Zellstoffwechsel geben die einfachste Erklärung der Art des Abbaus der zusammengesetzten Eiweißabkömmlinge. Die Frage der Bildung des Harnstoffes bzw. der Harnsäure aus Eiweiß deckt sich mit derjenigen nach der Art des Abbaus der einzelnen Aminosäuren.

Als ein weiterer Beweis dafür, daß die Bildung von Harnstoff bzw. von Harnsäure von den Aminosäuren ausgeht, können wir die Tatsache anführen, daß verfütterte und auch mit Umgehung des Darmkanals eingeführte Aminosäuren zu Harnstoff bzw. Harnsäure abgebaut werden.[1]) Es erscheint der in ihnen enthaltene Stickstoff beim Hunde bis zu 80% und mehr in Form von Harnstoff im Harne wieder. Das gleiche Resultat erhält man, wenn an Stelle von Aminosäuren Polypeptide verfüttert werden.[2]) Man muß allerdings zu derartigen Versuchen diejenigen Aminosäuren verwenden, die in der Natur vorkommen.[3])

Verfüttert man z. B. dl-Leuzin, dann tritt im Harn d-Leuzin auf. Das im Eiweiß vorkommende l-Leuzin ist abgebaut worden. Die Konfiguration des d-Leuzins ist den Zellen des Organismus „fremd". Sie sind nicht auf den Abbau dieser Verbindung, die ihnen ja unter normalen Verhältnissen nie zugeführt wird, eingerichtet.

Wir kennen noch eine ganze Reihe weiterer Tatsachen, die uns zu der Annahme zwingen, daß in den Geweben Eiweißkörper unter

[1]) *O. Schultzen* und *M. Nencki:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **2**. 566 (1869); Zeitschr. f. Biol. **8**. 124. (1872). — *M. Nencki:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **5**. 890 (1872). — *W. v. Knieriem:* Zeitschr. f. Biol. **10**. 263 (1874). — *E. Salkowski:* Zeitschrift f. physiol. Chem. **4**. 54. 100 (1880). — *S. Salaskin* und *Kath. Kowalewsky:* Ebenda: **42**. 410 (1904).

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely, Peter Rona, Yutaka Teruuchi, Boris Babkin, Karl Kautzsch:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**. 176, 187 (1905); **47**. 159, 346, 391 (1906); **48**. 557 (1906). — Vgl. auch *P. A. Lerene* und *G. M. Meyer:* The Americ. Journ. of Physiol. **25**. 214 (1909).

[3]) *J. Wohlgemuth:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 2064 (1905). — *M. Plaut* und *H. Reese: Hofmeisters* Beitr. **7**. 425 (1905). — *A. Schittenhelm* und *A. Katzenstein:* Journ. f. experim. Path. u. Ther. **2**. 560 (1906). — *Emil Abderhalden* und *F. Samuely:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 346 (1906). — *H. D. Dakin:* Journ. of biol. Chem. **8**. 25 (1910). — *Emil Abderhalden* und *Artur Weil:* Ebenda. **77** 435 (1912).

Wasseraufnahme gespalten werden. Wir beobachten nämlich auch dann eine Neubildung von Proteinen, wenn kein Eiweiß von außen zugeführt wird. Wir sehen, daß beim hungernden Tier manche Drüsen ihre Funktionen nicht einstellen. Die Schleimdrüschen bilden immer noch eiweißhaltiges Sekret. Auch die Milchdrüse arbeitet weiter. Ferner wachsen die Haare und die Nägel. Endlich beobachten wir, daß beständig rote Blutkörperchen zugrunde gehen. Wir werden bald erfahren, daß der Gallenfarbstoff aus dem Blutfarbstoff hervorgeht. Die Menge des ersteren gibt uns einen Einblick in den Umfang des Zerfalls roter Blutkörperchen. Da das Blut annähernd den gleichen Gehalt an Hämoglobin beibehält, so muß der verloren gegangene Blutfarbstoff immer wieder ersetzt werden. Er enthält einen Eiweißanteil, das Globin. Kein Protein der Gewebe besitzt einen dem Eiweißpaarling des Hämoglobins ähnlichen Bau. Das Globin enthält auffallend viel Histidin. Es ist nicht denkbar, daß irgend ein Protein der Zellen oder des Blutplasmas direkt in Globin übergeht. Wir müssen vielmehr annehmen, daß der Überführung eines Eiweißkörpers in einen anderen ein tiefer Abbau vorausgeht. Aus den entstandenen Spaltprodukten wird dann das neue, eigenartige Molekül zusammengefügt. Beim Kaseinogen der Milch liegen die Verhältnisse ganz gleich. Es ist uns kein Eiweißkörper des Organismus bekannt, der nach geringfügigen Veränderungen in jenes Protein übergeführt werden könnte. Die Zellen der Milchdrüse müssen ohne Zweifel ihnen zugeführtes Eiweiß, sofern ein Transport von solchem überhaupt stattfindet, weitgehend abbauen und dann das Kaseinogen synthetisch bereiten. Das gleiche gilt für jeden Eiweißkörper, der in irgend welchen Zellen neu gebildet werden muß. Stehen Aminosäuren zur Verfügung, die durch Resorption in die Blutbahn gelangt und den Körperzellen zugeführt worden sind, dann werden diese als Baumaterial verwendet. Sind jedoch keine solchen zur Verfügung, dann müssen sich durch Abbau von Eiweiß die Zellen diese selbst bereiten. Es ist wohl möglich, daß dann, wenn eine bestimmte Zellart Eiweiß für eine andere liefert, sie dieses zunächst selbst spaltet und die Abbaustufen dem Blute übergibt.

Ein sehr schönes Beispiel der Umwandlung von Proteinen im tierischen Organismus hat *Friedrich Miescher*[1]) beim Lachs beobachtet. Dieser Fisch wandert bekanntlich während seiner Laichzeit aus dem Meer ins Süßwasser, so auch in den Rhein. Von der Einwanderung des Lachses in die Flüsse bis zur Abgabe der Geschlechtsprodukte nimmt er keine Nahrung auf. Dies war schon *Barfurth*[2]) und *His*[3]) bekannt. *Miescher* berechnet, daß der größte Teil der Lachse 6—$9^1/_2$ Monate im Rhein sich aufhält, ein kleiner Teil $9^1/_2$—12 Monate, und einige wenige bleiben sogar bis über 15 Monate. Während dieses ganzen Aufenthaltes im Süßwasser nehmen diese Tiere nichts zu sich. Stets wird ihr Magen und Darm

[1]) *Friedrich Miescher:* Histochemische und physiologische Arbeiten. 2. F. C. W. Vogel. Leipzig 1897. — Vgl. auch *F. Zschokke:* Der Lachs und seine Wanderungen. Erwin Nägele. Stuttgart 1906. — *Charles W. Greene:* The. J. of Biol. Chem. 39. 435, 457 (1919).

[2]) *Barfurth: Troschels* Arch. f. Naturgesch. Jg. XLI. I. 122 (1875).

[3]) *His:* Untersuchungen über das Ei und die Entwicklung bei Knochenfischen. Leipzig. 24 (1873).

leer gefunden, ja, *Miescher* hat auch festgestellt, daß die Verdauungsdrüsen keine wirksamen Säfte abgeben. Betrachtet man den Lachs auf seiner Wanderung, dann sieht man eigentümliche Wandlungen seiner Körperbeschaffenheit und seines gesamten Aussehens sich vollziehen. Der in das Süßwasser übergehende Lachs ist nicht geschlechtsreif. Seine Geschlechtsorgane sind noch wenig entwickelt. Ausgestattet mit einer kräftigen Rumpfmuskulatur, überwindet er alle Strömungen des Rheins, ja sogar die Stromschnellen. Vergleicht man den eben eingewanderten Lachs mit dem kurz vor der Laichzeit befindlichen, dann glaubt man zwei ganz verschiedene Fischarten vor sich zu haben. Der große Rumpfmuskel ist zusammengeschrumpft, die Geschlechtsorgane dagegen haben stark an Masse zugenommen. Beide Vorgänge gehen parallel. So sah *Miescher* z. B. das Gewicht der Eierstöcke des Lachses von 0·4 *g* bis auf 15 *g* anwachsen. Gleichzeitig ließ sich ein Sinken der Trockensubstanz und des Eiweißgehaltes des Rumpfmuskels feststellen, wie die folgenden Mittelzahlen zeigen:

	Länge in Millimetern	Körpergewicht in Gramm	Eierstock in Prozenten des Körpergewichtes	Gehalt des Rumpfmuskels an	
				Eiweiß in Prozenten	Trockensubstanz in Prozenten
Mittel Monat März	872	9305	0·061	18·55	33·6
Mittel Juli und August . .	886	8953	4·78	17·5	26·8
Mittel November u. Dezember	879	7428	—	13·2	18·5

Der Eiweißverlust, den der große Rumpfmuskel erleidet, wird offenbar zum Teil zum Aufbau der Geschlechtsdrüsen — einerseits der Eier, andrerseits der Samenzellen — verwendet. Dies bestätigt auch die direkte Beobachtung. Die mikroskopische Untersuchung der Eierstöcke und der Hoden ergibt die lebhaftesten Wachstums- und Umbildungsvorgänge. Gleichzeitig zeigt der große Rumpfmuskel alle Zeichen einer weitgehenden Auflösung seines aufgespeicherten Materials und sogar des Inhalts seiner Zellen, der Muskelfasern. Sie selbst gehen nicht zugrunde. Sie geben nur alles her, was sie entbehren können, um, sobald der Lachs in das Meer zurückkehrt, wieder ihren früheren Bestand herzustellen. Der große Rumpfmuskel bestreitet den ganzen Stoffumsatz des hungernden Lachses, während die übrige Muskulatur des Körpers keinerlei Veränderungen zeigt, die auf eine Stoffwanderung hindeuten. In welcher Form der Transport bewerkstelligt wird, ist noch unaufgeklärt. *Miescher* beschreibt das Auftreten von Fetttröpfchenreihen zwischen den Muskelfibrillen. Ihre Menge kann derartig zunehmen, daß die ganze Muskelfaser undurchsichtig wird. Offenbar macht sich hier die Vorbereitung zum Fetttransport bemerkbar. Neben Eiweiß, Fetten und Kohlehydraten müssen auch die übrigen Stoffe, wie Cholesterin usw. und die zum Aufbau der Kerne nötigen Substanzen, dem großen Rumpfmuskel entnommen werden. So sehen wir hier eine Stoffwanderung und -umwandlung von gewaltigem Ausmaße vor uns. Unzweifelhaft muß eine Verfolgung dieses interessanten biologischen Experimentes mit den heutigen Methoden uns einen tiefen Einblick in den Umfang der vom tierischen Organismus ausführbaren Synthesen gewähren. Jede Zufuhr von außen ist

dem Lachse abgeschnitten. Seine ganzen Geschlechtsprodukte muß er aus dem Materiale der Rumpfmuskulatur sich bilden. Es ist klar, daß eine Vergleichung des Gehaltes des Rumpfmuskels an Phosphatiden, an Nukleinsäuren usw. mit demjenigen der Geschlechtsprodukte ein eindeutiges Bild des ganzen Stoffumsatzes und der damit verbundenen chemischen Vorgänge geben muß.

Auch bei den übrigen Tieren geht trotz Fehlens von Nahrungszufuhr die Bildung der Geschlechtsprodukte — Spermatozoën, Eier — weiter. Ganze Zellen werden auf Kosten von im Körper vorhandenen Produkten ausgerüstet. Nur eingreifende chemische Vorgänge — Analyse und Synthese — können zu den für jede Zellart spezifisch aufgebauten Bestandteilen führen.

Wie ökonomisch der tierische Organismus mit dem seinem Körper einverleibten Material umgeht, beweist eine Beobachtung von *E. Pflüger*.[1]) Die Larve der Geburtshelferkröte, Alytes obstetricans, ist gegen Ende Mai ausgewachsen. Sie hat dann eine Länge von 8·1 *cm* erreicht. Von dieser entfallen ungefähr 3 *cm* auf den eigentlichen Körper. Der Rest kommt dem mächtigen Ruderschwanz zu. Ist die Larve auf diesem Entwicklungsstadium angelangt, so nimmt sie keine Nahrung mehr auf. Zu gleicher Zeit beginnt der Schwanz einzuschrumpfen. Sein Zellmaterial wird flüssig gemacht und wandert dem eigentlichen Körper zu, aus dem heraus parallel mit der Rückbildung des Schwanzes die Vorder- und Hinterbeine hervorsprossen. Welch bedeutende Umwandlungen müssen sich vollziehen, bis aus dem im Ruderschwanze aufgestapelten Material die Extremitäten sich voll entwickelt haben! Sobald der Schwanz völlig aufgesaugt ist, setzt die Nahrungsaufnahme wieder ein.[2])

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß beim hungernden Organismus nicht alle Organe gleichmäßig an Gewicht verlieren. Wir sehen, daß solche Organe, deren Funktionen für die Fortdauer des Lebens unerläßlich sind, lange Zeit ihren Bestand erhalten und offenbar zur Deckung ihres Energiebedarfes und zur Aufrechterhaltung des Zellbaues von anderen, weniger wichtigen Zellarten Material geliefert bekommen.

Fassen wir alle Beobachtungen über den Eiweißstoffwechsel in den Zellen zusammen, dann kommen wir zum Schlusse, daß er sicher über Aminosäuren führt. Auf die Frage, ob nur eine einzige Art des Abbaus der Proteine, nämlich die Hydrolyse, stattfindet, oder ob nicht vielmehr das Eiweißmolekül im Stoffwechsel auch in anderer Weise verändert werden kann, werden wir noch zurückkommen. Soviel können wir jetzt schon aussagen, daß der weitaus größte Teil des Eiweißes, ja wahrscheinlich das gesamte Protein über Aminosäuren zum Abbau gelangt. Wir haben somit bei den Proteinen ganz entsprechende Verhältnisse, wie bei den zusammengesetzten Kohlehydraten, den Fetten und Phosphatiden. Auch bei diesen Verbindungen stehen ihre Bausteine im Mittelpunkt des ganzen Zellstoffwechsels. Über sie führt der Aufbau und auch der Abbau. Wir dürfen in Übereinstimmung mit dem Abbau der Proteine im Darmkanal annehmen, daß die einzelnen Zellen zunächst

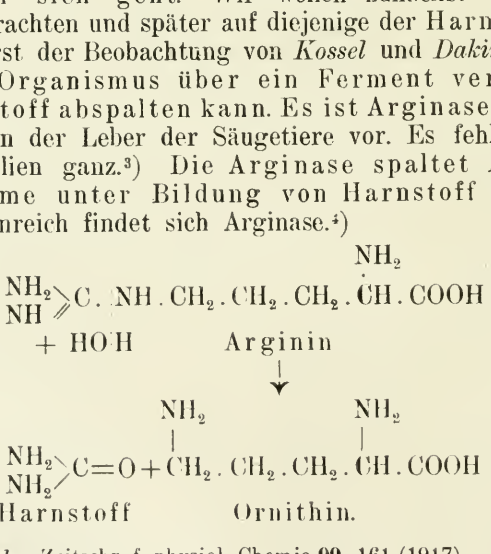
[1]) *Eduard Pflüger: Pflüger*s Archiv. **29.** 78 (1892); **54.** 333. (403) 1903).

[2]) Diese Erscheinung gilt gewiß nicht nur für die Larven der Geburtshelferkröte, sondern ganz allgemein für alle dieses Stadium durchmachenden Amphibienlarven. Die Larven von Rana fusca und von Rana temporaria zeigen wenigstens ein ähnliches Verhalten, nur scheint bei ihnen ein gegenseitiges Anfressen der Ruderschwänze vorzukommen.

das Eiweiß in Peptone spalten. Gleichzeitig werden auch Aminosäuren frei. Es scheint, nach allen Erfahrungen, daß gewisse Aminosäuren, wie Tyrosin, Tryptophan und Cystin, frühzeitig vollständig abgespalten werden. Schließlich führt der Abbau zu immer einfacher zusammengesetzten Abbaustufen, bis endlich ausschließlich Aminosäuren entstanden sind. Es ergibt sich auch hier die Frage, ob dann, wenn aus einem bestimmten Protein ein anderes entstehen soll, der Abbau unbedingt bis zu den einfachsten Bausteinen gehen muß, oder ob nicht auch zusammengesetzte Abbaustufen, wie z. B. Polypeptide, direkt in den neuen Bau übernommen werden können. Die Möglichkeit, daß bestimmte Gruppierungen von Aminosäuren direkt Verwendung finden können, ist zuzugeben. Entscheiden läßt sich diese Frage zurzeit noch nicht. Unaufgeklärt ist augenblicklich auch noch die Art der Zusammenfügung der Aminosäuren zu zusammengesetzten Produkten, vor allem zu Poypeptiden bis hinauf zum Eiweißmolekül. Es bestehen mehrere Möglichkeiten. Man könnte an die Bildung von Aldehyden aus Aminosäuren denken, die dann entweder mit einander oder mit Aminosäuren allein in Verbindung treten könnten.[1]) Betrachtet man den Abbau von Eiweiß und von Eiweißabkömmlingen als umkehrbaren Fermentvorgang, dann muß mit einer direkten Verkuppelung der Aminosäuren selbst gerechnet werden. Leider war es bis jetzt nicht möglich, einen Einblick in die feineren Vorgänge solcher Synthesen in Zellen zu gewinnen.

Sehen wir uns nun genau so, wie bei der Frage des Abbaues der Glukose und der Bausteine der Fette um, auf welchem Wege der Abbau der einzelnen Aminosäuren zu den Stoffwechselendprodukten vor sich geht. Wir wollen zunächst die Bildung des Harnstoffs betrachten und später auf diejenige der Harnsäure eingehen.

Es sei zuerst der Beobachtung von *Kossel* und *Dakin*[2]) gedacht, daß der tierische Organismus über ein Ferment verfügt, das aus Arginin Harnstoff abspalten kann. Es ist Arginase genannt worden. Es kommt nur in der Leber der Säugetiere vor. Es fehlt der Leber der Vögel und Reptilien ganz.[3]) Die Arginase spaltet Arginin unter Wasseraufnahme unter Bildung von Harnstoff und Ornithin. Auch im Pflanzenreich findet sich Arginase.[4])



[1]) *Herm. Pauly:* Zeitschr. f. physiol. Chemie **99.** 161 (1917). — *Emil Abderhalden* und *Hans Spinner:* Ebenda. **106.** 309 (1919).

[2]) *A. Kossel* und *H. D. Dakin:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41.** 321 (1905); **42.** 181 (1904) und Münchener med. Wochenschr. Nr. 13 (1904). — Vgl. auch *Otto Riesser:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **49.** 210 (1906). — Vgl. ferner *Charles Richet:* Compt. rend. dela soc. de biol. **46.** 525 (1894); Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **118.** 1127 (1895).

[3]) *S. Edlbacher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **95.** 81 (1915).

[4]) Vgl. hierzu *A. Kiesel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **118.** 267 (1922).

Arginin ist die einzige bis jetzt bekannte Aminosäure, aus der direkt Harnstoff abgespalten werden kann. Die Bildung des dem Ornithin und den übrigen Aminosäuren des Eiweißes entsprechenden Harnstoffs muß auf einem anderen Wege erfolgen.[1]) Nur ein kleiner Teil des erwähnten Stoffwechselendproduktes verdankt seine Entstehung der Wirkung der Arginase, weil jene Proteine, die sich in unserer Nahrung und in unseren Geweben finden, im allgemeinen nur über etwa 5 bis 10% Arginin verfügen.

Die Entstehung des Harnstoffs aus den einzelnen Aminosäuren ist seit langer Zeit Gegenstand eifrigster Forschung. Es ist nicht geglückt, sie in allen Phasen aufzuklären. Wir wollen diejenige Hypothese hier erwähnen, die durch die meisten Beobachtungen gestützt ist. Sie stammt von *Nencki*[2]) und *Schmiedeberg*.[3]) Wir haben wiederholt darauf hingewiesen, daß eine Art des Abbaus der Aminosäuren mit der Abspaltung der NH_2-Gruppe einsetzt. Vielleicht wird immer dieser Weg der Zerlegung der Bausteine der Proteine eingeschlagen, es ist jedoch auch möglich, daß je nach Bedarf verschiedene Arten des Abbaus einsetzen. Die Abspaltung der Aminogruppe — Desaminierung genannt — kann auf verschiedene Weise erfolgen. Die NH_2-Gruppe kann durch Hydrolyse, durch Reduktion und endlich durch Oxydation entfernt werden. Die folgenden Formeln geben diese drei Arten der Desaminierung am Beispiel des Alanins wieder. Wir werden später die Frage besprechen, welche von diesen drei Arten der Desaminierung im tierischen Organismus die wahrscheinlichste ist.

$$\begin{array}{l} CH_3 . CH . COOH + H_2O = CH_3 . CH\,(OH) . COOH + NH_3 \\ \quad\quad | \\ \quad\quad NH_2 \\ \quad\quad \text{Alanin} \qquad\qquad\qquad \text{Milchsäure.} \\ CH_3 . CH . COOH + 2\,H = CH_3 . CH_2 . COOH + NH_3 \\ \quad\quad | \\ \quad\quad HH_2 \\ \quad\quad \text{Alanin} \qquad\qquad\qquad \text{Propionsäure.} \\ CH_3 . CH . COOH + O = CH_3 . CO . COOH + NH_3 \\ \quad\quad | \\ \quad\quad NH_2 \\ \quad\quad \text{Alanin} \qquad\qquad\qquad \text{Brenztraubensäure.} \end{array}$$

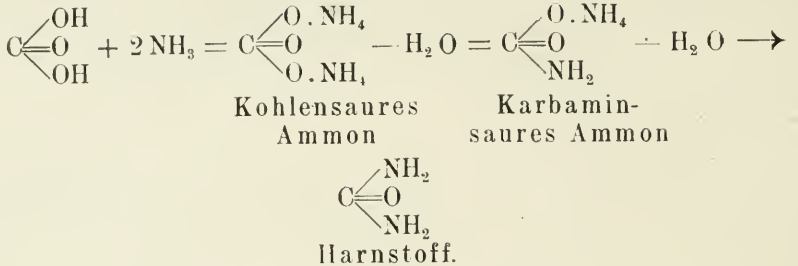
Im ersten Falle entsteht eine Oxysäure, im zweiten eine Fettsäure und im dritten eine Ketonsäure. In allen drei Arten der Desaminierung kommt es zur Bildung von Ammoniak. Von diesem aus erfolgt nunmehr die Entstehung des Harnstoffs. Ammoniak verbindet sich mit Kohlensäure zu kohlensaurem Ammon, und dieses geht dann unter

[1]) *W. H. Thompson* hat die interessante Beobachtung gemacht, daß Hunde nach Eingabe von Arginin zwei zeitlich getrennte Vermehrungen der Harnstoffausscheidung zeigen. Die erste entspricht dem durch Arginase in Freiheit gesetzten Harnstoff und die zweite dem aus dem Ornithin stammenden. Vgl. Journ. of Physiol. 32. 137 (1905); 33. 106 (1905).

[2]) *M. Nencki:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 5. 890 (1872).

[3]) *O. Schmiedeberg:* Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 8. 1 (1879)

Verlust von zwei Molekülen Wasser in Harnstoff über.[1]) Als Zwischenprodukt könnte karbaminsaures Ammon auftreten, wie die folgenden Formeln zeigen:



Kohlensaures Ammon — Karbaminsaures Ammon — Harnstoff.

Für diese Auffassung der Bildung von Harnstoff sprechen die folgenden Befunde. Verfüttert man Ammoniumkarbonat oder Ammonsalze von Fettsäuren, wie z. B. essigsaures Ammon usw., dann tritt der mit diesen Verbindungen eingeführte Stickstoff in Form von Harnstoff auf.[2]) Besonders wichtig ist die Beobachtung von *v. Schröder*[3]), daß auch aus Ammoniumkarbonat Harnstoff entsteht, wenn dieses mit Blut durch die Leber durchgeleitet wird. Interessant ist, daß die Bildung nicht erfolgt, wenn das kohlensaure Ammon in *Ringer*scher Lösung den Leberzellen zur Verfügung gestellt wird.[4]) Bedeutungsvoll ist ferner, daß im Blute und im Harne karbaminsaures Ammon festgestellt worden ist[5]), doch erwies sich dieser Befund nicht als eindeutig, weil bei Anwesenheit eines Ammonsalzes und eines kohlensauren Salzes, z. B. von Natriumkarbonat, sich in wässeriger Lösung Ammoniumkarbonat bildet.[6]) Eine sekundäre Entstehung des aufgefundenen karbaminsauren Ammons ist somit nicht ausgeschlossen. Auch beim Durchleiten von Aminosäuren durch die Leber wurde Harnstoff sichergestellt.[7])

Eine weitere sehr wesentliche Stütze für die Annahme einer synthetischen Bildung von Harnstoff aus Kohlensäure und Ammoniak ergeben die zahlreichen Beobachtungen über die Art des Abbaus der Aminosäuren. Es spricht alles dafür, daß zunächst Ammoniak neben einer stickstofffreien Säure entsteht.

---

[1]) Vgl. zu diesem Problem auch *Fr. Fichter:* Zeitschr. f. Elektrochemie. **24.** 41 (1918).

[2]) *W. v. Knieriem:* Zeitschr. f. Biol. **10.** 203 (1874). — *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1.** 1 (1877). — *Ludwig Feder:* Zeitschr. f. Biol. **13.** 256 (1877). — *Immanuel Munk:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2.** 29 (1875/79). — *E. Hallervorden:* Archiv f. exper. Path. u. Pharm. **10.** 124 (1879). — Vgl. auch *M. Nencki, J. Pawlow* und *J. Zaleski:* Ebenda. **37.** 26 (1895).

[3]) *W. v. Schröder:* Archiv f. exper. Path. u. Pharm. **15.** 364 (1882); **19.** 373 (1885).

[4]) *Antonio Clementi:* Arch. di Farmac. sperim. **23.** 289 (1917).

[5]) *E. Drechsel:* Journ. f. prakt. Chemie. **12.** 417 (1875); **22.** 476 (1880). — *John J. Abel* und *E. Drechsel:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 236 (1891). — *John J. Abel* und *Archibald Murhead:* Archiv f. exper. Path. u. Pharm. **31.** 15 (1893); **32.** 467 (1893). — *M. Hahn* und *M. Nencki:* Ebenda. **32.** 185 (1893).

[6]) *P. Nolf:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23.** 505 (1897). — *J. J. R. Macleod* und *H. D. Haskins:* Journ. of biol. Chem. **1.** 319 (1905); **12.** 444 (1905).

[7]) Vgl. u. a. *B. C. P. Jansen:* Journ. of biolog. Chem. **21.** 557 (1915). — Vgl. auch *Wilhelm Löffler:* Biochem. Zeitschr. **85.** 230 (1918).

Die Abspaltung der NH_2-Gruppe wird einer besonderen Fermentgruppe zugeschrieben. Sie ist Desaminase genannt worden. Es sei gleich hier festgestellt, daß es bis jetzt nicht geglückt ist, dieses Ferment aus Zellen zu isolieren.[1]) Ja, es gelingt sogar in vielen Fällen nicht, die desaminierende Wirkung von Geweben nachzuweisen, wenn man diese zerhackt und dann dem Brei Aminosäuren zugibt. Offenbar erfolgt die Desaminierung nur unter ganz bestimmten, in der unverletzten Zelle gegebenen Bedingungen. Daß Fermente vorhanden sein müssen, die desaminieren können, lehren zahlreiche Versuche. Wir beobachten, daß viele niedere Organismen — Bakterien, Pilze, Hefezellen usw. — aus ganz verschiedenen Aminosäuren gleichartiges Eiweiß aufbauen. Ein Baustein genügt, um alle anderen hervorgehen zu lassen. Auch Ammonsalze genügen oft als einzige Stickstoffquelle. Offenbar verwenden die genannten Organismen nicht die einzelne Aminosäure als solche als Ausgangsmaterial zur Synthese der übrigen Bausteine des Eiweißes, sondern die NH_2-Gruppe bzw. das Ammoniak. Übrigens hängt die Frage nach dem Vorhandensein bestimmter Desaminasen eng mit derjenigen nach der Art des Abbaus der Aminosäuren zusammen.

Eine weitere Stütze für die Ansicht, daß die Entstehung des Harnstoffs von Ammoniak ausgeht, ergibt die Beobachtung, daß seine Menge direkt von derjenigen der im Organismus vorhandenen, nicht abbaufähigen Säuren abhängig ist. Der tierische Organismus hat das Bestreben, die Reaktion in seinen Geweben und Flüssigkeiten annähernd neutral zu halten, d. h. weder einen erheblichen Überschuß an H- noch an OH-Ionen zu belassen. Gegen ihm zugeführte oder in seinen Geweben entstehende Säuren kann er sich auf verschiedene Weise schützen. Einmal kann er solche durch vollständigen Abbau beseitigen. Ferner können sie durch Kuppelung mit Paarlingen unschädlich gemacht werden. Ein solcher Paarling[2]) und sicher der wichtigste ist das Ammoniak. Es sei daran erinnert, daß es beim Diabetes melitus häufig zur Ausscheidung von β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure kommt. Auf das Vorkommen dieser Säuren wurde man nicht direkt aufmerksam, sondern erst durch den auffallend hohen Ammoniakgehalt des Harns von an Diabetes Leidenden.[3]) Man fragt sich, weshalb der Harn soviel Ammoniak enthält, und fand dann, daß seine Menge mit derjenigen der genannten Säuren anstieg. Gleichzeitig läßt sich feststellen, daß der Gehalt eines solchen Harnes an Harnstoff ein geringerer ist als unter normalen Verhältnissen. Am übersichtlichsten werden die Beziehungen zwischen Ammoniak und dem Harnstoff des Harnes, wenn man den Gesamtstickstoffgehalt des Harnes mit der auf Harnstoff und Ammoniak entfallenden Stickstoffmenge vergleicht. Führt man einem Tier Säure, z. B. Salzsäure zu, dann fällt die Harnstoff-

---

[1]) Vgl. hierzu *S. Lang*: *Hofmeisters* Beitr. 5. 321 (1904). — *E. Abderhalden* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 49. 26 (1900). — *Hans Pringsheim:* Biochem. Zeitschr. 12. 15 (1908). — *F. Ehrlich:* Ebenda. 18. 416 (1909). — *G. R. Bostock:* Biochem. Journ. 6. 48 (1911).

[2]) Ob das Ammoniak eine chemische Verbindung eingeht oder ausschließlich durch Neutralisation wirkt, ist für die Auffassung des Ammoniaks als „Paarling" gleichgültig.

[3]) *E. Stadelmann:* Deutsche med. Wochenschr. 46 (1889). — *E. Münzer* und *A. Strasser:* Archiv f. experim. Path. und Pharm. 32. 372 (1894).

menge, und es steigt der Gehalt des Harnes an Ammonniak.[1]) Wir können von diesen Gesichtspunkten aus das Ammoniak als wichtigen Schutzstoff des tierischen Organismus auffassen. Es neutralisiert Säuren und schützt vor Verlust an fixem Alkali. Man kann umgekehrt durch Verabreichung von Alkali die Menge des Ammoniaks herabsetzen, ja sogar zum Verschwinden bringen.[2])

Die mitgeteilten Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß die Entstehung des Harnstoffs an das Freiwerden von Ammoniak geknüpft ist. Es ist jedoch auch möglich, daß die erwähnte Art der Entstehung von kohlensaurem Ammon und von Ammoniumkarbaminat nur einen Weg der Harnstoffbildung darstellt, und auch andere eingeschlagen werden. Zunächst ist es nicht notwendig, daß aus Ammoniak und Kohlensäure kohlensaures Ammon entsteht, es kann vielmehr direkt karbaminsaures Ammon gebildet werden, das dann unter Austritt von einem Molekül Wasser in Harnstoff übergeht. Man kann sich die Entstehung des Ammoniumkarbaminates auch, wie folgt, vorstellen. Wir haben früher schon erwähnt, daß Aminosäuren unter Kohlensäureabspaltung in Amine übergeführt werden. Das gleiche Ziel wird auch erreicht, wenn Ameisensäure in Freiheit gesetzt wird.[3]) Dieser begegnen wir stets im Harn. Sie könnte nun aminiert werden. Es würde Karbaminsäure entstehen. Diese kann in gewissem Sinne als die einfachste Aminosäure, nämlich als eine Aminoameisensäure aufgefaßt werden. Das Amid dieser Verbindung ist der Harnstoff. Es ist möglich, daß auch auf diesem Wege Harnstoff gebildet wird. Er sei am Beispiel des Alanins dargestellt:

$$\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH_3 . CH . COOH} + 2H \longrightarrow \underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH_3 . CH_2} + H . COOH$$

Alanin — Äthylamin — Ameisensäure

$$H . COOH + NH_3 + O = NH_2 . COOH + H_2O.$$

Ameisensäure — Aminoameisensäure

$$NH_2 . COOH + NH_3 = NH_2 . CO . NH_2 + H_2O.$$

Aminoameisensäure — Harnstoff.

Oder es tritt als Zwischenprodukt das Ammonsalz der Aminoameisensäure = Karbaminsäure auf:

---

[1]) *Friedrich Walter:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **7**. 148 (1877). — *J. Pohl* und *E. Münzer:* Ebenda. **43**. 28 (1900). — *Alexander Szili: Pflügers* Archiv. **115**. 82 (1906). — *Hans Eppinger:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **3**. 530 (1906). — *H. Eppinger* und *F. Tedesko:* Biochem. Zeitschr. **16**. 207 (1909). — *J. Pohl:* Ebenda. **18**. 24 (1909). — *K. B. Hasselbalch:* Biochem. Zeitschr. **74**. 18 (1916).

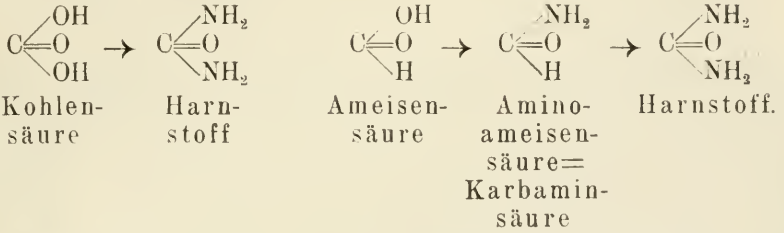
[2]) *E. Salkowski* und *I. Munk: Virchows* Archiv. **71**. 504 (1884). — *W. Beckmann:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 266 (1890). — *Münzer:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm **33**. 193 (1894). — *A. Schittenhelm* und *A. Katzenstein:* Archiv f. experim. Path. u. Ther. **2**. 541 (1905). — *Nelson W. Janney:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **76**. 99 (1912). Hier findet sich weitere Literatur.

[3]) Vgl. S. 451.

$$\underset{\text{Aminoameisensäure}}{NH_2 . COOH} + NH_3 = \underset{\text{Karbaminsaures Ammon}}{NH_2 . COO . NH_4}$$

$$\underset{\text{Karbaminsaures Ammon}}{NH_2 . COO . NH_4} - H_2O = \underset{\text{Harnstoff.}}{NH_2 . CO . NH_2}$$

Wir können den Harnstoff auf Grund der besprochenen Bildungsweisen als ein Diamid der Kohlensäure oder auch als Amid der Aminoameisensäure auffassen:

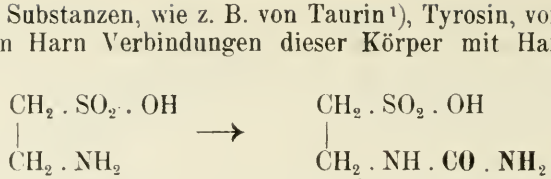


Wir haben früher schon erwähnt, daß bei Stoffwechselversuchen der zur Ausscheidung gelangende Kohlenstoff einmal in der Exspirationsluft durch Feststellung ihres Kohlensäuregehaltes und dann durch Bestimmung des Kohlenstoffes des Harnes ermittelt wird. Die Hauptmenge des Kohlenstoffes findet sich in Form von Harnstoff im Harn. Man zählt diesen Kohlenstoff dem Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel zu. Genau genommen ist diese Annahme eine willkürliche, denn der Kohlenstoff des im Harn zur Ausscheiduug gelangenden Harnstoffes kann ganz gut auch von Kohlehydraten oder Fetten bzw. deren Bausteinen abstammen, da ja diese Verbindungen beim vollständigen Abbau in den Geweben Kohlensäure und Wasser und auch Ameisensäure liefern. Für die Beurteilung des Ergebnisses eines Stoffwechselversuches hat diese Überlegung selbstverständlich keine Bedeutung, denn es kommt auf das Gleiche hinaus, ob aus Aminosäuren gebildeter Kohlenstoff den Organismus durch die Lungen verläßt und dafür solcher aus Zucker usw. mit dem Harnstoff zur Ausscheidung gelangt. Es greifen offenbar auch an dieser Stelle die Stoffwechselvorgänge jedes einzelnen Nahrungsstoffes unentwirrbar ineinander.

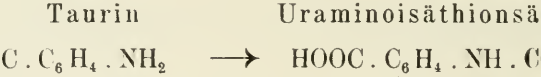
F. Hofmeister[1]) ist der Ansicht, daß der Harnstoff auch auf andere Weise gebildet werden kann, als es bisher geschildert wurde. Er beobachtete nämlich, daß bei der Oxydation von Eiweiß und von Aminosäuren in Gegenwart von Ammoniak Harnstoff entsteht. Auch durch Oxydation von stickstofffreien Verbindungen erhielt er diesen bei Gegenwart von Ammoniak. Nach diesen Beobachtungen ist die Annahme am wahrscheinlichsten, daß durch Oxydation von Ammoniak die NH_2-Gruppe gebildet wird, die in statu nascendi mit dem dem gleichen Vorgang seine Entstehung verdankenden $CO . NH_2$-Rest zusammentritt. Diese Art der Bildung von Harnstoff setzt gleichfalls Desaminierung der Aminosäuren voraus. Sie schien durch die Feststellung der sogenannten Uraminosäuren im Harn eine wichtige Stütze zu erhalten. Man fand nämlich nach Verfütterung

[1]) *Franz Hofmeister:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **33**. 198 (1894); **37** 426 (1896). — Vgl. ferner auch *H. Eppinger: Hofmeisters* Beiträge. **6**. 481 (1905).

verschiedener Substanzen, wie z. B. von Taurin[1]), Tyrosin, von Aminobenzoësäure usw. im Harn Verbindungen dieser Körper mit Harnstoff der folgenden Art:



Taurin — Uraminoisäthionsäure.



Aminobenzoësäure — Uraminobenzoësäure.

Man könnte diese Beobachtungen im Sinne eines Abfangens der gebildeten $CO \cdot NH_2$-Gruppen durch die erwähnten Verbindungen deuten. Seitdem jedoch bekannt geworden ist, daß die Uraminosäuren sich schon beim Einengen wässeriger Lösungen von Aminosäuren und von Harnstoff bilden[2]), muß ihr Nachweis aus der Reihe der Beweise für die genannte Art der Harnstoffbildung ausscheiden, es sei denn, daß eindeutig ihre primäre Entstehung erwiesen würde.[3]) Es sind übrigens noch andere Möglichkeiten der Bildung von Harnstoff erörtert worden.[4]) Sie sind jedoch alle durch keine direkten Beobachtungen am Organismus bzw. an Zellen gestützt. Wir wollen sie deshalb übergehen.

Der Harnstoff wird sicher in der Leber gebildet. Dieses Organ ist jedoch nicht die einzige Stätte seiner Bereitung. Man beobachtet, daß nach schweren Schädigungen der Leber die im Harn zur Ausscheidung gelangende Harnstoffmenge zwar abnimmt, jedoch seine Bildung nicht aufgehoben ist.[5]) Auch Haifische, die interessanterweise in ihrem Blut und ihren Geweben auffallend viel Harnstoff aufweisen, zeigen nach Leberexstirpation keine Einschränkung in der Bildung dieses Stoffwechselendproduktes.[6]) Hunde mit *Eck*scher Fistel scheiden gleichfalls noch große Mengen von Harnstoff aus.[7]) Diese Beobachtung ist insofern nicht eindeutig, als die Leber immer noch mit dem gesamten Kreislauf durch die Leberarterie in Verbindung steht. Es könnten ihr mit dem arteriellen Blute Vorstufen — z. B. Ammoniak zur Bildung des Harnstoffes zugeleitet werden. Die Abnahme der Menge des Harnstoffes nach Schädigung oder Ausschaltung der Leber wurde zunächst im Sinne des Ausfalles eines Organes aufgefaßt, das an seiner Bildung den Hauptanteil hat. Die genauere

[1]) Vgl. *E. Salkowski: Virchows* Archiv. **58**. 460 (1873); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 93 (1882/83). — *P. Philosophow:* Biochem. Zeitschr. **26**. 131 (1910). — *Rudolf Cohn:* Ebenda. **17**. 274 (1893). — *O. Schmiedeberg:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **8**. 1 (1877). — Vgl. hiezu auch *Carl L. A. Schmidt* und *G. W. Clark:* J. of biol. chem. **50**. 21 (1922).

[2]) Vgl. S. 345.

[3]) Die Uraminoverbindung des Phenylalanins kristallisiert ohne Einengen direkt aus dem Harn aus. Sie ist hiermit als primär vorhanden zu betrachten.

[4]) Vgl. z. B. *Hoppe-Seyler:* Physiol. Chemie. 809—810. Berlin 1881. — *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 1 (1887). — Vgl. auch die interessanten Beobachtungen von *Fr. Fichter* über die elektrolytische Bildung von Harnstoff. Zeitschr. f. Elektrochemie. Nr. 15 (1910); **24**. 41 (1918). — *Fr. Fichter, Karl Stutz* und *Fritz Grieshaber:* Verhandl. d. Naturforsch. Gesellsch. in Basel. **23**. 222 (1912).

[5]) Vgl. z. B. *W. Frey:* Zeitschr. f. kl. Medizin. **72**. 383 (1911).

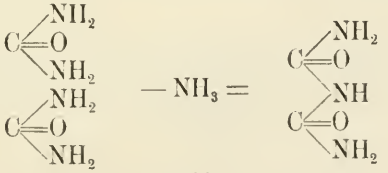
[6]) *W. v. Schröder:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 586 (1890).

[7]) *M. Hahn, O. Massen, M. Nencki* und *J. Pawlow:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **32**. 161 (1892).

Analyse der nach der teilweisen oder vollständigen Ausschaltung der Leber auftretenden Verhältnisse hat gezeigt, daß die Abnahme der Harnstoffmenge eine andere Deutung zuläßt. Es treten nämlich Säuren auf, für die Ammoniak zur Neutralisation verwendet wird. Dieses wird dann der Harnstoffbildung entzogen.

Aus den vorliegenden Beobachtungen ergibt sich der Schluß, daß die Leber Harnstoff bildet. Der Versuch am überlebenden Organ hat das eindeutig bewiesen. Die Harnstoffbildung läßt sich auch mikroskopisch in den Leberzellen feststellen, während der Nachweis von Harnstoff in anderen Geweben mikrochemisch mißlang. Es scheint, daß in der Leber den sogenannten *Kupffer*schen Sternzellen eine besondere Funktion bei der Überleitung des gebildeten Harnstoffs an die Lymphe und ins Blut zukommt.[1]) Harnstoff kann sehr wahrscheinlich auch von allen anderen Körperzellen erzeugt werden. Allerdings fielen bis jetzt die Versuche an anderen überlebenden Organen als der Leber negativ aus. Die Beobachtungen an Individuen mit pathologisch veränderter Leber und vor allem die Tierversuche, bei denen die Leber künstlich schwer geschädigt wurde, zwingen uns jedoch zu der Annahme, daß die verschiedensten Gewebe Harnstoff zu bilden imstande sind.[2]) Die Leber wird wohl dann besonders stark in Anspruch genommen werden, wenn sie in größerem Umfange aus Aminosäuren Zucker zu bilden hat.

Der Harnstoff kristallisiert in Nadeln oder in farblosen, vierseitigen, rhombischen Prismen. Er hat einen eigenartigen, an Salpeter erinnernden, kühlenden Geschmack. Er schmilzt bei 132° und löst sich in der gleichen Gewichtsmenge Wasser. Er ist auch in Alkohol löslich. Zum Nachweis des Harnstoffes dient vor allem folgende Reaktion. Erhitzt man ihn in einem trockenen Reagenzglas, dann beobachtet man zunächst, daß er schmilzt. Steigt die Temperatur höher, dann bemerkt man bald, daß Ammoniak entweicht. Er gibt sich am Geruch zu erkennen. Ein in die Dämpfe gehaltenes rotes Lackmuspapier wird gebläut. Schließlich erstarrt die ganze Masse wieder. Nimmt man die feste Masse in Wasser auf, und fügt man Alkali hinzu, dann tritt beim Zusatz von verdünnter Kupfersulfatlösung Rotviolettfärbung ein. Man nennt diese Reaktion Biuretreaktion. Sie beruht auf der Entstehung von Biuret, das aus zwei Molekülen Harnstoff unter Abspaltung von Ammoniak hervorgeht:



2 Moleküle Harnstoff Biuret.

Wir haben eine ganz ähnliche, in gleicher Weise angestellte Reaktion bei den Proteinen und Peptonen und manchen Polypeptiden kennen gelernt. Es darf nicht aus der Ähnlichkeit beider Reaktionen auf eine Übereinstimmung der sie ergebenden Produkte geschlossen werden. In der

[1]) *Erich Leschke:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **16**. 498 (1914).
[2]) Vgl. *Cyrus H. Fiske* und *James B. Sumner:* Journ. of Biol. Chem. **18**. 285 (1914).

Gruppe der Proteine dürfte eine dem Biuret entsprechende Atomgruppierung nicht vorkommen. In den Polypeptiden, die die Biuretreaktion geben, fehlt sie sicher. Neben dem Biuret entsteht immer auch Cyanursäure:

$$NH_2 . CO . NH_2 + NH_2 . CO . NH_2 + NH_2 . CO\,NH_2 - 3\,NH_3 =$$

3 Moleküle Harnstoff

$$\underbrace{NH . CO . NH . CO . NH . CO}_{\text{Cyanursäure.}}$$

Harnstoff gibt Salze mit Säuren, so mit Salpetersäure

$$\left(C\begin{matrix}\diagup NH_2\\ =O\\ \diagdown NH_2\end{matrix}\right) . HNO_3. \text{ mit Oxalsäure } \left(C\begin{matrix}\diagup NH_2\\ =O\\ \diagdown NH_2\end{matrix}\right) . \begin{matrix}COOH\\ |\\ 2\ COOH\end{matrix} \text{ usw.}$$

Neben dem Harnstoff finden wir im Harn aller Tiere Harnsäure. Sie ist früher ganz allgemein als ein mit dem Eiweißstoffwechsel in Zusammenhang stehendes Produkt betrachtet worden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Harnsäure bei den Vögeln, den Reptilien und vielen wirbellosen Tieren vom Eiweiß bzw. den Aminosäuren abstammt, dagegen kennen wir keine eindeutige Beobachtung, die beweisen würde, daß auch der Mensch, die Säugetiere, die Amphibien und die Fische aus Eiweißabkömmlingen die erwähnte Verbindung bereiten. Sie stammt vielmehr bei diesen Tieren aus anderer Quelle. Sie geht nämlich aus bestimmten Bausteinen der Nukleinsäuren, den Purinbasen, hervor. Das exakte Studium der Herkunft der Harnsäure bei den zuerst genannten Tierklassen hat ergeben, daß ein kleiner Teil der ausgeschiedenen Verbindung ebenfalls von Purinbasen aus gebildet wird. Die folgende Übersicht zeigt, daß alle Tiere eine gemeinsame Quelle der Harnsäure besitzen, nämlich die Purinbasen. Bei den Vögeln, Reptilien und vielen Wirbellosen kommen als Ausgangsmaterial außerdem noch die Aminosäuren in Betracht. Beim Menschen, den Säugetieren, Amphibien und Fischen finden wir an Stelle dieses Anteils der Harnsäure Harnstoff. Fast stets tritt neben Harnstoff und Harnsäure auch in geringen, wechselnden Mengen Ammoniak auf. Die folgende Übersicht gibt die Herkunft der Harnsäure bei den verschiedenen Tierklassen wieder:

$$\underbrace{\underbrace{\text{Harnstoff} \longleftarrow \text{Aminosäuren} \longleftarrow \text{Eiweiß}}_{\text{Mensch, Säugetiere, Amphibien, Fische}} \longrightarrow \underbrace{\text{Aminosäuren} \longrightarrow \text{Harnsäure}}_{\text{Vögel, Reptilien, Wirbellose}}}_{\text{Nukleinsäuren}}$$

$$\downarrow$$

Purinbasen

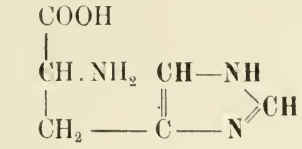
$$\downarrow$$

Harnsäure.

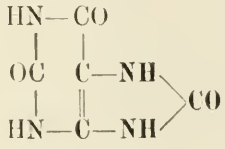
Wir werden auf die Bildung der Harnsäure aus Puribasen später zurückkommen[1]) und beschäftigen uns jetzt ausschließlich mit ihrer Ent-

[1]) Vgl. Vorlesung XXXII.

stehung aus Eiweiß bzw. aus Aminosäuren. Sie zeigt in vielen Beziehungen eine große Übereinstimmung mit derjenigen des Harnstoffs. Eine direkte Umwandlung irgend eines Eiweißabkömmlings bis herunter zu den Aminosäuren in Harnsäure ist so gut, wie ausgeschlossen. Die einzige Aminosäure, die mit der Harnsäure verwandte Züge zeigt, ist das Histidin. Es enthält den Imidazolkern, der auch in der Harnsäure wiederkehrt:



Histidin = α-Amino-β-imidazolylpropionsäure.



Harnsäure.

Es ist schwer, zu entscheiden, ob die Imidazolgruppe zur Bildung von Harnsäure direkt übernommen wird, weil die genannten Organismen sowieso aus Aminosäuren Harnsäure bilden und daher eine dem zugeführten Histidin entsprechende Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Kloakeninhaltes nichts über die direkte Verwertbarkeit jener Gruppe aussagen würde. Es ist untersucht worden, ob die genannte heterozyklische Aminosäure beim Säugetier die Bildung der Harnsäure beeinflußt.[1]) Es war dies nicht der Fall. Mit Ausnahme des Globins enthalten die übrigen Proteine nur geringe Mengen von Histidin, so daß selbst dann, wenn der Imidazolring direkte Verwendung finden würde, nur für einen geringen Teil der gebildeten Harnsäure die Herkunft erklärt wäre. Es sprechen alle Erfahrungen dafür, daß die Bildung der Harnsäure kein einfacher Vorgang ist, sondern eine umfassende Synthese darstellt. Es ist festgestellt worden, daß Vögel nach Verfütterung von Aminosäuren[2]) eine der in dieser Form verabreichten Stickstoffmenge entsprechende Vermehrung der Harnsäure aufweisen. Ferner bewirken auch Ammonsalze[3]) ein Ansteigen der Harnsäurebildung. Besonders interessant ist die Beobachtung, daß auch verfütterter Harnstoff[4]) zu einer Vermehrung der Harnsäure führt, während zugeführte Harnsäure selbst unverändert zur Ausscheidung gelangt. Vom Harnstoff kann nur ein bestimmter Teil zur Harnsäurebildung Verwendung finden. Führt man einen großen Überschuß davon zu, dann wird ein Teil davon unverändert ausgeschieden.[5])

Alle vorliegenden Beobachtungen führen zu der Annahme, daß auch im Organismus des Vogels und der Reptilien der Eiweiß- und Aminosäurenabbau ebenso verläuft, wie bei denjenigen Tieren die Harnstoff ausscheiden. Auch bei den Vögeln und Reptilien erfolgt im Darmkanal ein tiefgehender Abbau der Proteine. Es gelangen Aminosäuren zur Resorption. Ferner entstehen solche auch aus Eiweiß im Zellstoffwechsel. Beim Abbau

[1]) *Emil Abderhalden* und *H. Einbeck:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 62. 322 (1909). — *K. Kowalewsky:* Biochem. Journ. 23. 1 (1910). — *E. Abderhalden, H. Einbeck* und *Julius Schmid:* Ebenda. 68. 395 (1911). — Vgl. auch *Harold Ackroyd* und *F. G. Hopkins:* Biochem. Journ. 10. 561 (1916).

[2]) *v. Knieriem:* Zeitschr. f. Biol. 13. 36 (1877).

[3]) *W. v. Schröder:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2. 228 (1878).

[4]) *Hans Horst Meyer:* In.-Diss. Königsberg 1878.

[5]) *Hugo Wiener:* Hofmeisters Beiträge. 2. 42 (1902).

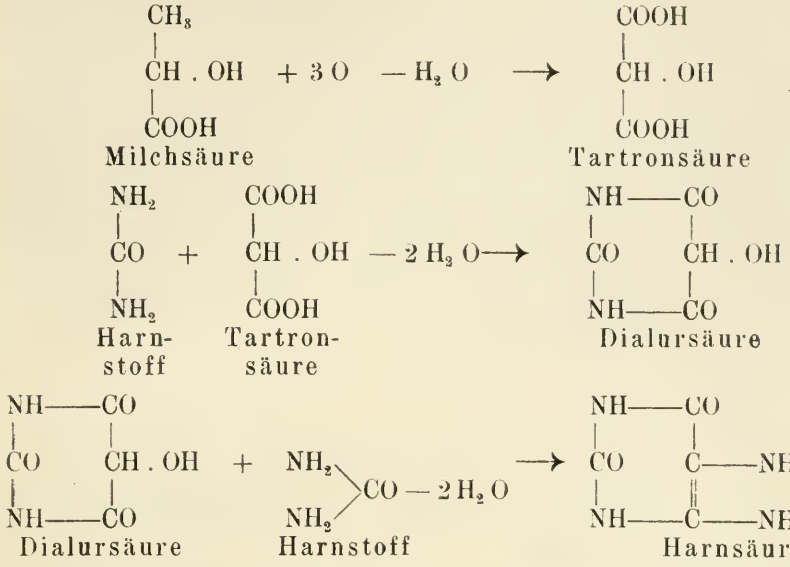
der Aminosäuren wird ferner Ammoniak gebildet. Dieses bildet das Ausgangsmaterial zur Synthese von Harnsäure.

Ferner ist festgestellt worden, daß die Leber bei der Bildung der Harnsäure eine sehr wichtige Rolle spielt.[1]) Wird sie vollständig ausgeschaltet, dann wird nur noch eine ganz geringe Menge Harnsäure gebildet. Diese scheint nicht von Aminosäuren, sondern von Purinblasen abzustammen.[2]) An Stelle der Harnsäure tritt in großen Mengen Milchsäure im Kloakeninhalt auf. Ferner wird viel Ammoniak ausgeschieden. Es war naheliegend, diese beiden Verbindungen als die Grundsubstanzen der Harnsäurebildung aufzufassen. Bald kamen jedoch wichtige Bedenken. Die Milchsäure bewirkt als Säure ein Abfangen von Ammoniak. Je mehr Ammoniak durch diese festgelegt wird, um so weniger Harnsäure kann gebildet werden. Wir hätten somit ganz ähnliche Beziehungen zwischen dem Ammoniak und der Harnsäure, wie zwischen diesem und dem Harnstoff. Das Auftreten der Milchsäure konnte durch irgend eine sonstige im Gefolge der Leberausschaltung auftretende Störung des Stoffwechsels bedingt sein. Wäre die Ansicht richtig, daß die Harnsäurebildung nur indirekt dadurch gestört ist, daß mit dem Fortfallen der Funktion der Leber auch das Material zur Harnsäurebildung fehlt, dann müßte sie sich wieder in Gang bringen lassen, wenn man Alkali zuführt und dadurch das Ammoniak zur Synthese von Harnsäure zur Verfügung stellt. Der Erfolg dieser Versuche war ein negativer. Es wurde trotz reichlicher Zufuhr von Alkali keine Harnsäure aus Ammoniak gebildet.

Man darf wohl aus dem Ergebnis des erwähnten Versuches schließen, daß die Milchsäure in irgend einem Zusammenhang mit der Harnsäurebildung steht; und ferner stützen diese Untersuchungen die Ansicht, daß die Leber bei manchen Tieren für die Harnsäurebildung aus Aminosäuren unentbehrlich ist. Von dieser Grundlage aus sind die folgenden Versuche von großer Wichtigkeit. Es wurde milchsaures Ammon durch die Leber hindurchgeleitet und festgestellt, daß eine Zunahme der Harnsäure eintrat.[3]) Diese Beobachtung wurde freilich bei einer Wiederholung der Versuche nicht bestätigt.[4]) Die Versuche müssen wiederholt werden. Ferner wurde durch Fütterungsversuche gezeigt, daß bestimmte organische stickstofffreie Verbindungen die Harnsäurebildung beeinflussen, wenn gleichzeitig Harnstoff zugeführt wird. So erschien nach Eingabe von Milchsäure, ferner von Brenztraubensäure, Hydrakrylsäure und von Glyzerinsäure mehr Harnsäure im Kloakeninhalt. Besonders günstig wirkten die zweibasischen Säuren: Malonsäure, Tartronsäure und Mesoxalsäure. Auf Grund der Ergebnisse dieser Versuche hat *Wiener*[5]) die Vermutung ausgesprochen, daß die Harnsäurebildung im Organismus des Vogels in folgender Weise vor sich gehe. Zunächst würde aus irgend einer Quelle — aus Kohlehydraten oder Aminosäuren — sich Milchsäure bilden. Diese würde

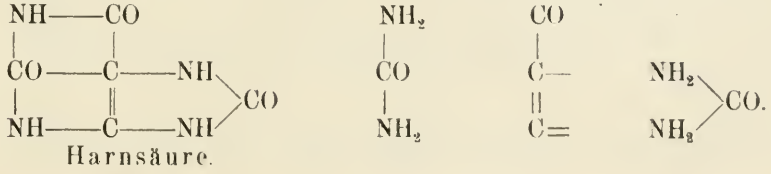
[1]) *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **20**. 41 (1886); **31**. 214 (1893).
[2]) *V. Mach:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **24**. 389 (1888).
[3]) *F. Kowalewsky* und *S. Salaskin:* Zeitsch. f. physiol. Chem. **33**. 210 (1901).
[4]) *E. Friedmann* und *H. Mandel:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. „*Schmiedeberg*-Festschrift". 1908.
[5]) *H. Wiener: Hofmeisters* Beitr. 2. 42 (1902) Vgl. dazu *R. Burian:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**. 497 (1905).

durch Oxydation in Tartronsäure übergehen. Unter Wasserabspaltung erhält man aus ihr und Harnstoff Dialursäure. Diese gibt mit einem zweiten Molekül Harnstoff Harnsäure:

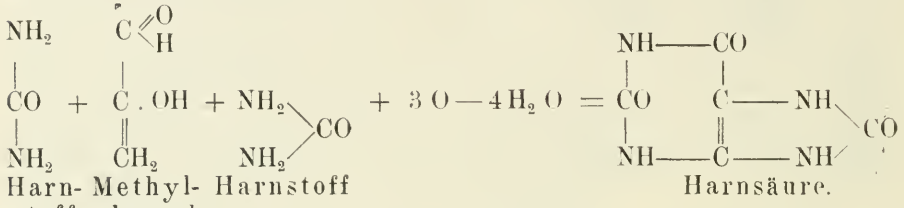


Vorläufig darf die geschilderte Art der Synthese von Harnsäure nur als eine Hypothese aufgefaßt werden. Fütterungsversuche sind vieldeutig. Vor allem wissen wir nie, ob die verabreichte Substanz direkt verwertet wird, oder ob nicht ein Abbauprodukt entsteht, das dann zur Synthese Verwendung findet. Wir wollen versuchen, den Gang der Harnsäurebildung auf Grund der bisher erörterten Befunde über den Verlauf des Zellstoffwechsels zu schildern. Zunächst spricht alles dafür, daß bei der Bildung der Harnsäure Harnstoff eine Rolle spielt. Dieser entsteht im Organismus der Vögel und der Reptilien ohne Zweifel in der gleichen Weise, wie bei den übrigen Harnstoff bildenden Tieren. Bis zu diesem Punkte dürften sich in der ganzen Tierreihe kaum wesentliche Unterschiede finden. Würden die Vögel und Reptilien den Harnstoff zur Ausscheidung bringen, dann wäre der Kloakeninhalt nicht halbfest, sondern flüssig. Der Harnstoff löst sich nämlich leicht in Wasser, während die Harnsäure sehr schwer löslich ist. Sie wird infolgedessen in festem Zustande ausgeschieden. Man könnte an eine Anpassung des Stoffwechsels an die besonderen Verhältnisse des Ausscheidungsorganes bei den „Kloakentieren“ denken.

Damit Harnsäure entstehen kann, muß ein „Dreikohlenstoffskelett“ zur Verfügung gestellt werden, wie die folgenden Formeln zeigen:

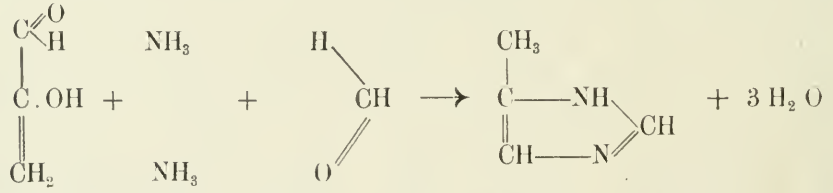


Wir kennen nun eine ganze Anzahl von Verbindungen, die zur Synthese von Harnsäure geeignet sein könnten. Es sei daran erinnert, daß beim Abbau des Traubenzuckers die Verbindungen Methylglyoxal, Benztraubensäure, Milchsäure und Glyzerinaldehyd als Zwischenprodukte in Frage kommen.[1]) Ferner sei darauf hingewiesen, daß die gleichen Verbindungen und vor allem Methylglyoxal, Brenztraubensäure und Milchsäure auch beim Abbau von Aminosäuren entstehen können. Endlich bestehen noch Beziehungen zwischen Glyzerin, Glyzerinaldehyd und den genannten Verbindungen. Es unterliegt keinem Zweifel mehr, daß Verbindungen der Dreikohlenstoffreihe im Mittelpunkt des Zellstoffwechsels stehen und in diesen der Kohlehydrat-, Fett- und Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel sich gegenseitig ineinander verlieren. Es ist möglich, daß Milchsäure das einzige Ausgangsmaterial der Harnsäurebildung ist. Ebenso gut können jedoch auch die anderen Verbindungen in Betracht kommen. Vor allem vermuten wir, daß Brenztraubensäure und Methylglyoxal direkt zur Harnsäurebildung herangezogen werden können:



Harnstoff — Methylglyoxal — Harnstoff — Harnsäure.

Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß die Synthese der Harnsäure auch in einer Weise erfolgen könnte, die der Bildung von Methylimidazol aus Methylglyoxal, Ammoniak und Formaldehyd entspricht[2]):



Methylglyoxal — Formaldehyd — Methylimidazol.

Man erkennt ohne weiteres die nahen Beziehungen dieser Verbindung zu der Harnsäure, doch ist es aus verschiedenen Gründen fraglich, ob der tierische Organismus diesen Weg einschlägt. Vor allem ist noch nicht erwiesen, daß er über Formaldehyd verfügt. Da jedoch noch kein Weg der Harnsäurebildung durch eindeutige Versuche festgelegt ist, so muß man nach allen möglichen Richtungen Umschau halten.

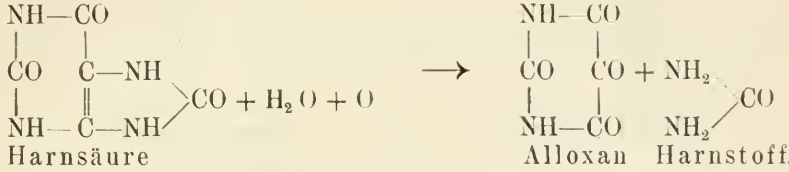
Wir werden noch einmal auf die Harnsäure treffen, wenn wir ihre Bildung aus Purinbasen besprechen werden. Dort werden wir genauer auf ihre physikalischen Eigenschaften und vor allem auf ihre Löslichkeitsverhältnisse eingehen. Hier sei nur erwähnt, daß sie schon im Jahre 1776

[1]) Vgl. S. 137.

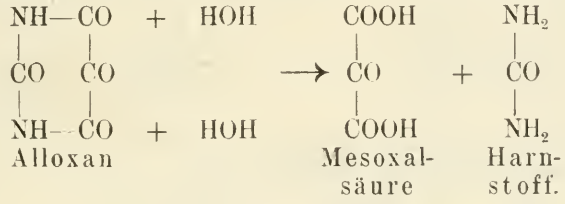
[2]) Vgl. hiezu *A. Windaus* und *F. Knoop:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 38. 1166 (1905); *Hofmeisters* Beitr. 6. 392 (1905). Vgl. auch S. 137.

von *Scheele*[1]) und von *Bergmann*[2]) im Harn und in Blasensteinen aufgefunden worden ist. *Pearson*[3]) erkannte, daß sich in Gichtknoten Harnsäure findet. Endlich haben *Fourcroy* und *Vauquelin*[4]) festgestellt, daß die Exkremente der Vögel zum großen Teil solche enthalten. *William Prout*[5]) erhob den gleichen Befund für den Kloakeninhalt der Boa constrictor.

Die Harnsäure ist auf verschiedenem Wege synthetisch dargestellt worden. Es seien hier jene Synthesen erwähnt, die auch bei der biologischen Bildung dieser Verbindung aus einfacheren Bausteinen in Betracht kommen und uns zugleich einen Einblick in ihre Konstitution ergeben. Dem Aufbau der Harnsäure gingen zunächst Studien über ihre Abbauprodukte voraus. *Wöhler* und *Liebig*[6]) erhielten bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Harnsäure Harnstoff und Alloxan:



Alloxan zerfällt unter der Wirkung von Alkalien unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser in Mesoxalsäure und Harnstoff:



Nach dieser Beobachtung kann man das Alloxan als Mesoxalylharnstoff auffassen.

Für die Auffassung der Struktur der Harnsäure ist ferner die folgende Feststellung von Wichtigkeit. Wird Harnsäure vorsichtig oxydiert, dann entsteht neben Harnstoff Parabansäure.[7]) Diese geht beim Erwärmen mit verdünnten Alkalien unter Aufnahme von einem Molekül

[1]) *Karl Wilhelm Scheele:* Examen chemicum calculi urinarii. Opuscula II. 73 (1876).

[2]) *Tobern Bergmann:* Opuscula IV. 232 (1876). — Es sei bezüglich der Entwicklung der Kenntnis der Harnsäuregruppe in erster Linie auf den seine eigenen Untersuchungen zusammenfassenden Vortrag von *Emil Fischer:* Synthesen in der Puringruppe. Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 32. 435 (1899) verwiesen. — Vgl. auch Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe. Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1903. — Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). J. Springer. Berlin 1907. — Vgl. ferner *Karl Bunte:* Zur Geschichte der Konstitution der Harnsäure. Inaug.-Dissert. Berlin 1905.

[3]) *Pearson:* Philosophical Transactions of the Royal Society. London. 15 (1798).

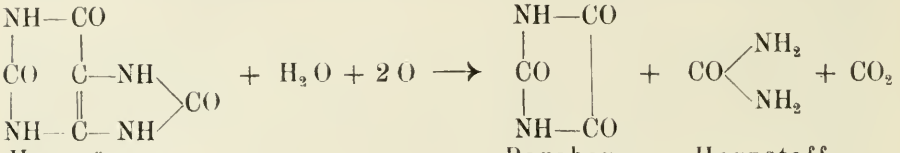
[4]) *Fourcroy* et *Vauquelin:* Annales de chimie. 56. 258 (1805).

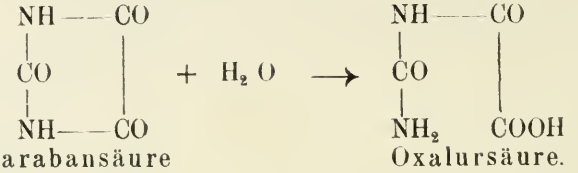
[5]) *William Prout:* Annales of Philosophy. 5. 413 (1815).

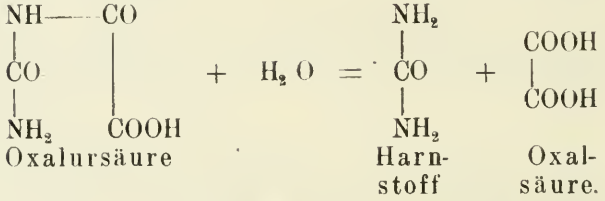
[6]) *F. Wöhler* und *J. Liebig: Liebigs* Annalen. 26. 241 (1838). — Vgl. auch *Adolf v. Baeyer:* Vgl. seine gesammelten Werke. Friedrich Vieweg & Sohn. Braunschweig 1. 57 ff. (1905).

[7]) *J. Liebig* und *F. Wöhler: Liebigs* Annalen. 26. 285 (1838). — Vgl. auch *Strecker:* Ebenda. 118. 151 (1861).

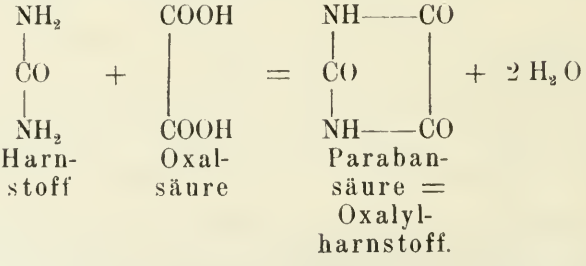
Wasser in Oxalursäure über.[1]) Läßt man das Alkali länger wirken, dann entstehen unter Aufnahme eines weiteren Moleküls Wasser Oxalsäure und Harnstoff. Man kann die Parabansäure auf Grund der Ergebnisse dieser Abbauversuche als Oxalylharnstoff auffassen:



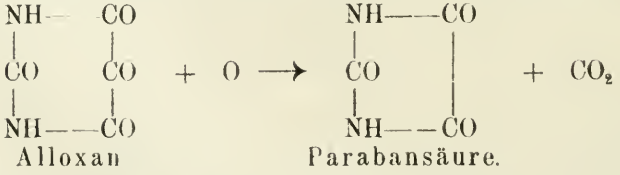




Die Struktur der Parabansäure ist auch durch die Synthese aus Oxalsäure und Harnstoff erhärtet worden:



Aus Alloxan erhält man durch Oxydation ebenfalls Parabansäure:

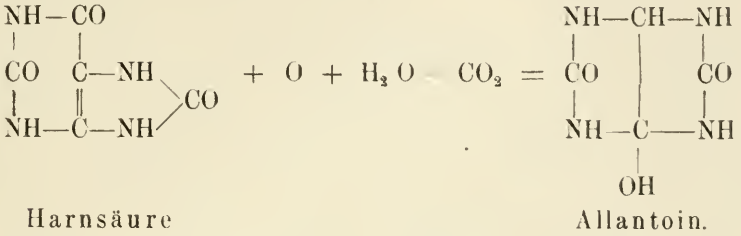


Somit haben wir von der Harnsäure eine ganze Reihe von Abbaustufen kennen gelernt, die durchlaufen werden, wenn diese oxydiert wird.

[1]) *F. Wöhler* und *J. Liebig: Liebigs* Annalen. **26**. 287 (1838).

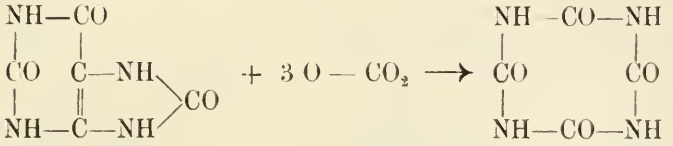
Dem Alloxan folgt die Parabansäure. Diese geht in Oxalursäure über, und schließlich verbleiben Harnstoff und Oxalsäure.

Wird die Oxydation bei alkalischer Reaktion, z. B. mit Bleisuperoxyd oder Kaliumpermanganat vollzogen, dann erhält man Allantoin[1]:



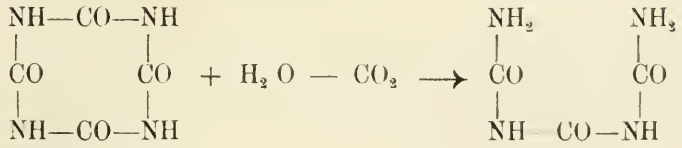
Harnsäure Allantoin.

Ferner ist bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Harnsäure in alkalischer Lösung Tetrakarbonimid erhalten worden[2]:

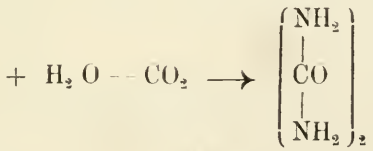


Harnsäure Tetrakarbonimid.

Dieses zerfällt dann weiter in Karbonyldiharnstoff und dieser in Harnstoff[3]:



Tetrakarbonimid Karbonyldiharnstoff



2 Moleküle Harnstoff.

Die Feststellung, daß Harnsäure durch Oxydation bei saurer Reaktion in Alloxan und bei alkalischer in Allantoin übergeführt wird, weist im ersteren Falle auf das Vorhandensein des Atomkomplexes

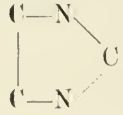
---

[1]) Vgl. hiezu u. a. *Claus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **7**. 226 (1874). — *E. E. Sundwick:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 343 (1904). — *R. Behrend: Liebigs* Annalen. **333**. 144 (1904); **365**. 21 (1909). — Vgl. auch Vorlesung XXXII.

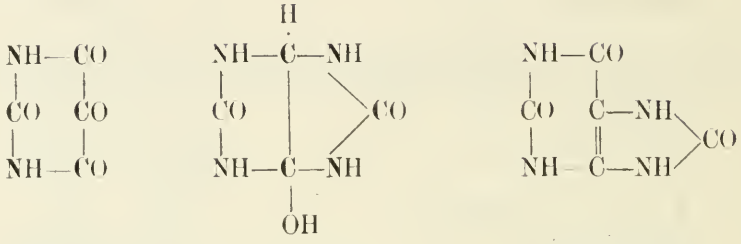
[2]) *M. Scholtz:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 4130 (1901). — Vgl. auch *E. H. Walters* und *Louis E. Wise:* Journ. Americ. Chem. Soc. **39**. 2472 (1917).

[3]) *A. Schittenhelm* und *K. Wiener:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**. 100 (1909). Vgl. auch *Ohta Kohshi:* Biochem. Zeitschr. **54**. 439 (1913).

in der Harnsäure hin. Die Bildung des Allantoins läßt auf die Gruppierung

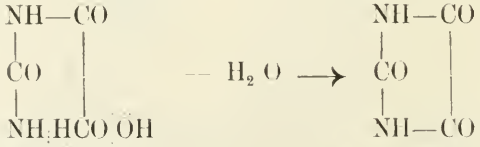


schließen:



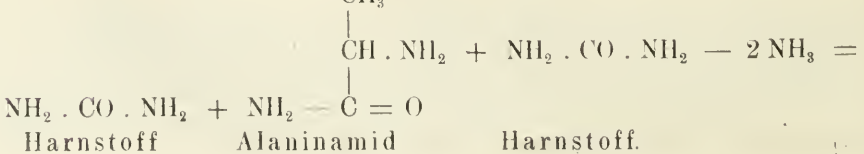
Alloxan Allantoin Harnsäure.

Um das Verständnis der Struktur der Harnsäure und der ganzen Gruppe der Purine zu erleichtern, sei auch noch daran erinnert, daß wir mehrfach auf sogenannte Uraminosäuren gestoßen sind. Diese gehen aus Aminosäuren und Amiden hervor, wenn Harnstoff auf sie einwirkt. Es wird dabei Ammoniak frei. An Stelle der NH_2-Gruppe findet sich die NH—CO—NH_2-Gruppe. Nun haben wir unter den Abbaustufen der Harnsäure mehrere Verbindungen kennen gelernt, die die Uraminogruppe aufweisen. Es sei an die Oxalursäure und den Karbonyldiharnstoff erinnert. Manche der übrigen Verbindungen können wir uns aus Uraminoverbindungen unter Wasseraustritt entstanden denken. So z. B. die Parabansäure aus Oxalursäure:

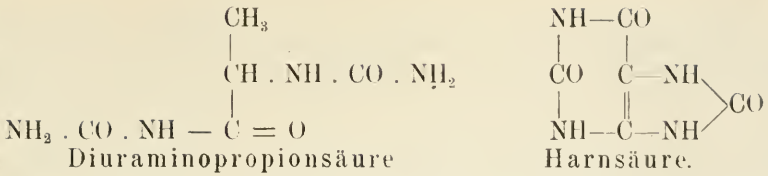


Oxalursäure Parabansäure.

Von diesen Gesichtspunkten aus könnte man die Harnsäure vom Amid der α-Aminopropionsäure, dem Alaninamid, ableiten:



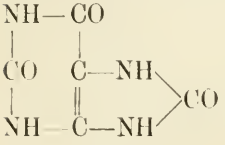
Harnstoff Alaninamid Harnstoff.



Diuraminopropionsäure Harnsäure.

Wir stellen diese Formeln nur deshalb einander gegenüber, weil erfahrungsgemäß mit derjenigen der Harnsäure und der Purine überhaupt keine besondere Vorstellung verknüpft wird. Es wird der Purinkern als gegebene Formel aufgefaßt und von ihm alle übrigen Verbindungen abgeleitet. Die mitgeteilten Ergebnisse der Abbauversuche und die erwähnten Beziehungen sollen zeigen, daß die Purine nicht für sich bestehen, sondern mit bekannten Verbindungen innig verknüpft sind.

Strecker[1]) beobachtete ferner die Bildung von Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak, als er Harnsäure im eingeschlossenen Rohr mit konzentrierter Salzsäure auf 170° erhitzte:



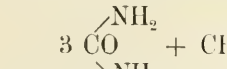
$$+ 5\,H_2O = CH_2(NH_2).COOH + 3\,CO_2 + 3\,NH_3$$

Harnsäure Glykokoll.

Strecker betrachtete die Harnsäure entsprechend diesem Zerfall als ein mit Zyansäure gepaartes Glykokoll. Er stellte sich vor, daß die Harnsäure zunächst in Glykokoll und Zyansäure zerfalle und letztere dann in Kohlensäure und Ammoniak:

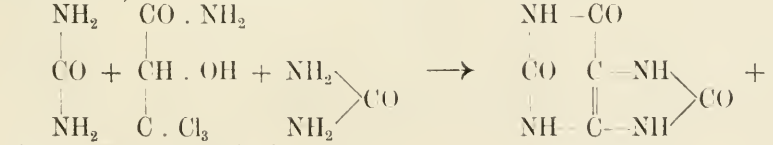
$$C_5H_4N_4O_3 + 2\,H_2O = CH_2(NH_2).COOH + 3\,CONH.$$

Dieser Abbau der Harnsäure hat deshalb ein ganz besonderes Interesse erregt, weil, auf dieser Beobachtung fußend, *Horbaczewski*[2]) Harnsäure durch Zusammenschmelzen von Glykokoll und Harnstoff bei 220 bis 230°C dargestellt hat:



$$+ CH_2(NH_2).COOH = C_5H_4N_4O_3 + 3\,NH_3 + 2\,H_2O.$$

Beim Erhitzen des Harnstoffs entweicht Ammoniak, und es bildet sich Zyansäure, die dann auf das Glykokoll einwirken kann. Eine weitere Synthese gelang durch Zusammenschmelzen von Harnstoff mit Trichlormilchsäureamid[3]):



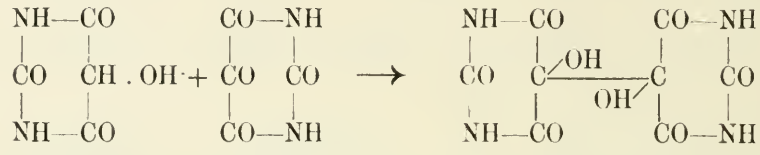
Harn- Trichlormilch- Harn- Harnsäure.
stoff säureamid stoff

$$H_2O + NH_4Cl + 2\,HCl.$$

[1]) *A. Strecker: Liebigs* Annalen. **146**. 142 (1868).
[2]) *Joh. Horbaczewski:* Monatshefte f. Chemie. 3. 796 (1882); 6. 356 (1885).
[3]) *Joh. Horbaczewski:* Monatshefte f. Chemie. 8. 201 (1887).

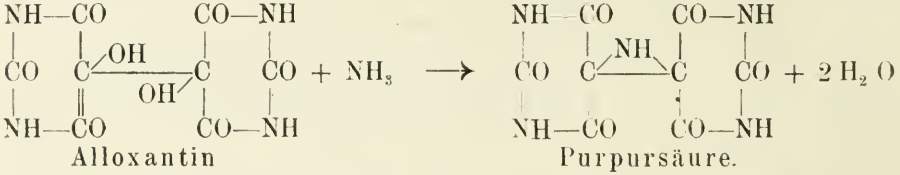
Die Resultate der Abbaustudien und der Synthese der Harnsäure vermochten kein klares Bild der Struktur der Harnsäure zu geben. Es blieb *Emil Fischers*[1]) genialen, umfassenden Untersuchungen vorbehalten, nicht nur die Konstitution dieser Verbindung, sondern zugleich die der ganzen Puringruppe aufzuklären. Wir werden bei der Besprechung der Bildung der Harnsäure aus Purinbasen erkennen, welch nahe Beziehungen zwischen diesen Verbindungen bestehen.

Zum Nachweis der Harnsäure dienen Farbreaktionen. Die bekannteste davon ist die sogen. Murexidprobe. Wird Harnsäure mit verdünnter Salpetersäure oder mit Chlorwasser eingedampft, dann verbleibt ein gelb bis rot gefärbter Rückstand. Gibt man zu diesem Ammoniak, dann tritt eine prachtvolle purpurrote Farbe auf. Auf Zusatz von Alkalilauge zum erwähnten Verdampfungsrückstand erhält man eine blauviolette Färbung. Der Verlauf dieser Reaktion ist der folgende. Es entsteht aus der Harnsäure durch Oxydation Alloxantin. Dieses kann man sich aus Dialursäure und Alloxan entstanden denken:



Dialursäure Alloxan Alloxantin.

Läßt man Ammoniak auf Alloxantin einwirken, dann erhält man Purpursäure und aus dieser das Ammoniumsalz, Murexid genannt[2]):



Alloxantin Purpursäure.

Neben den stickstoffhaltigen Verbindungen finden wir bei allen Tierarten noch solche, die Schwefel besitzen und auch zum Eiweißstoffwechsel in Beziehung stehen. Alle Eiweißstoffe, die als Nahrungsstoffe eine Rolle spielen, enthalten Schwefel. Er gehört zum größten Teil — vielleicht bei manchen Proteinen sogar ausschließlich — dem Zystin an. Diese Aminosäure enthält den Schwefel in Form einer Thiogruppe. Wir haben bereits festgestellt, daß ein Teil dieser Aminosäure zur Bildung von Taurin verwendet wird. Dieses wird mit Cholsäure bzw. Desoxycholsäure gekuppelt. Der Rest wird weiter abgebaut. Dabei wird unter normalen Verhältnissen der Schwefel zum weitaus größten Teil oxydiert. Es ist noch nicht festgestellt, ob die Thiogruppe stets im Zystinmolekül selbst oxydiert wird, und dann erst die Spaltung des Moleküls einsetzt, oder ob sie zunächst in Freiheit gesetzt und gleichzeitig oxydiert wird. Es ist wohl möglich, daß die Taurinbildung uns den Weg der weiteren Veränderung des gesamten Zystins

[1]) *Emil Fischer:* Untersuchungen etc. l. c. S. 585, Zitat [2]).

[2]) *J. Liebig* und *F. Wöhler: Liebigs* Annalen. **26**. 254, 267. 319 (1838). — *O. Piloty* und *K. Finckh:* Ebenda. **333**. 22 (1904).

zeigt. Im Harn erscheint der Schwefel zum größten Teil in Form von Schwefelsäure. Auch dann, wenn man Zystin[1]) verfüttert oder Polypeptide[2]), an deren Aufbau diese Aminosäure beteiligt ist, findet man im Harn den weitaus größten Teil des zugeführten Schwefels in Form von Schwefelsäure wieder.

Die Schwefelsäure tritt im Harn in zwei Formen auf. Wir können sie leicht erkennen, indem wir den Urin z. B. mit Baryumhydroxyd versetzen. Es fällt sofort ein weißer Niederschlag aus. Er besteht aus Baryumsulfat. Schließlich bleibt auch bei weiterem Zusatz von Baryumhydroxyd jede Fällung aus. Nun filtrieren wir ab und versetzen das Filtrat mit Salzsäure und kochen. War ein Überschuß an Baryum zugegen, dann tritt schon nach kurzer Zeit erneut eine Fällung von Baryumsulfat auf. Wir vervollständigen sie durch weiteren Zusatz von Baryumhydroxyd.

Die zuerst gefallene Schwefelsäure entspricht der freien Schwefelsäure bzw. der Sulfatschwefelsäure. Die zweite Fällung ist durch die Ätherschwefelsäure bedingt. Sie ist durch das Kochen mit Salzsäure aus ihrer Verbindung mit Kresol, Phenol oder Indoxyl abgespalten worden. Die Menge dieser Art von Schwefelsäure ist unter normalen Verhältnissen gering. Sie steigt, wie wir früher schon gesehen haben[3]), an, wenn im Darm viele zur Kuppelung mit Schwefelsäure geeignete Produkte gebildet werden.

Untersucht man den Harn, nachdem man die beiden Formen von Schwefelsäure aus ihm entfernt hat, auf Schwefel, dann findet man noch solchen. Folglich muß der Harn noch andere schwefelhaltige Verbindungen außer der Sulfat- und der Ätherschwefelsäure enthalten. Zu dem gleichen Resultate gelangt man, wenn man den Harn mit einem Oxydationsmittel behandelt und dadurch den gesamten vorhandenen Schwefel in Schwefelsäure überführt und nunmehr den Gehalt an Gesamtschwefel bestimmt. Wird in einer zweiten Portion des gleichen Harnes diejenige Schwefelmenge festgestellt, die der Summe der Sulfat- und der Ätherschwefelsäure entspricht, dann bleibt sie hinter der Menge des Gesamtschwefels zurück.

Dieser „Fehlbetrag", der jenem Schwefel entspricht, der nicht bis zur Schwefelsäure oxydiert worden ist, ist noch nicht in allen Teilen aufgeklärt. *Salkowski*[4]) hat diesen Schwefel als „neutralen" Schwefel bezeichnet. Wir werden später erfahren, daß im Urin stets kleine Mengen von Substanzen vorkommen, die noch höher molekulare Eiweißabkömmlinge unbekannter Natur darstellen. Sie können Schwefel enthalten. Ferner kommen im Harn auch einfache Verbindungen vor, die reduzierten Schwefel aufweisen. Die Behauptung, daß im normalen Urin immer Zystin enthalten sei, ist unbewiesen. Dagegen findet man im Harn immer geringe Mengen von Rhodanwasserstoff, HCNS. Wir werden auf seine Herkunft noch zurückkommen. Bei manchen Tieren, z. B. bei Katzen und Hunden, findet man

---

[1]) Vgl. z. B. *C. H. Rothera:* Journ. of Physiol. **32**. 175 (1905). — *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 81 (1907).

[2]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Ebenda. **46**. 187 (1905).

[3]) Vgl. S. 513 ff.

[4]) *E. Salkowski:* Virchows Archiv. **58**. 172 (1873).

im Harn auch Thiosulfate.[1]) Im Urin des Menschen fehlen sie. Erwähnt sei noch, daß im Hundeharn eine Verbindung der folgenden Zusammensetzung beobachtet worden ist[2]):

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!S\!<\!\!\begin{matrix} CH_3 \\ OH \end{matrix}$$

Diäthyl-methyl-sulfiniumbase.

Sie ist ohne Zweifel auf Zystin zurückzuführen, das offenbar zunächst Diäthylsulfid liefert. Dieses wird dann methyliert.

Endlich wollen wir noch erwähnen, daß ein Teil der im Harn auftretenden Phosphorsäure auf Eiweißstoffe zurückzuführen ist, die, wie z. B. das Kaseinogen, Phosphor enthalten. Eine andere Form der Ausscheidung des Phosphors ist nicht bekannt.

Wir hätten nunmehr alle Elemente des Eiweißes in bestimmten Stoffwechselendprodukten wieder erkannt. Es fehlen nur noch zwei wesentliche Endprodukte des Eiweißstoffwechsels, die dieser mit demjenigen der Kohlehydrate und Fette gemein hat, nämlich Kohlensäure und Wasser. Es sind dies die einzigen Endprodukte des Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsels, die den Organismus durch die Lungen verlassen.

Zum Schlusse wollen wir noch die Frage streifen, ob beim Abbau der Proteine und Aminosäuren in den Zellen die gleichen Endprodukte entstehen, wie wenn Eiweiß außerhalb des Organismus verbrannt wird. Es ist dies nicht der Fall. Bei der Verbrennung von Eiweiß oder Aminosäuren entstehen unter geeigneten Bedingungen Stickstoff, Kohlensäure und Wasser. Nur die beiden letzteren Verbindungen bilden sich auch im Organismus. Dagegen wird der Stickstoff stets zum größten Teil mit Kohlenstoff, Wasser- und Sauerstoff zusammen ausgeschieden. Würde man den Harnstoff bzw. die Harnsäure im Reagenzglas verbrennen, dann würden Kohlensäure, Wasser und Stickstoff entstehen. Gleichzeitig kann man feststellen, daß Energie frei wird. Daraus folgt, daß der tierische Organismus nicht, wie es bei den Kohlehydraten und Fetten der Fall ist, den gesamten Energieinhalt des zugeführten Eiweißes ausnützt. Stets geht ein Teil davon je nach der Tierart in Form von Harnstoff bzw. von Harnsäure für die Zellen verloren. Wir werden später auf diese wichtige Tatsache noch zurückkommen.

[1]) *O. Schmiedeberg:* Archiv der Heilkunde. 8. 422 (1867). — *G. Meissner:* Zeitschr. f. ration. Med. **31**. (3). 323 (1868). — *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 496 (1904). — *L. Blum: Hofmeisters* Beiträge. **5**. 1 (1904).

[2]) *C. Neuberg* und *P. Grosser:* Zentralbl. f. Physiol. **19**. 316 (1905).

Vorlesung XXIX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

13.

Der Abbau der Aminosäuren im Zellstoffwechsel. Neubildung von Aminosäuren.

Wir haben die wesentlichsten Stoffwechselendprodukte des Eiweißstoffwechsels kennen gelernt. Es sind dies von stickstoffhaltigen Produkten beim Menschen, den Säugetieren, den Amphibien und Fischen der Harnstoff und ferner Ammoniak, bei den Vögeln, Reptilien und einigen Amphibien die Harnsäure, von schwefelhaltigen die beiden Formen der Schwefelsäure und der neutrale Schwefel und von phosphorhaltigen die Phosphorsäure. Ferner sind Kohlensäure und Wasser Stoffwechselendprodukte des Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsels. Unsere nächste Aufgabe ist nun die, festzustellen, welche Verbindungen zwischen den Aminosäuren und diesen tiefsten Abbaustufen stehen. Wir haben dieses Forschungsgebiet schon wiederholt betreten. Einmal beschäftigten wir uns mit Verbindungen, die beim stufenweisen Abbau von Aminosäuren entstehen, als wir der Tatsache gedachten, daß manche von ihnen Material zur Bildung von Zucker liefern. Ferner haben wir festgestellt, daß die Mikroorganismen aus Aminosäuren teils stickstoffhaltige, teils stickstofffreie Abbaustufen bilden. Auch in der Pflanze vollzieht sich ohne Zweifel fortwährend ein Abbau von Aminosäuren. Es finden sich keine durchgreifenden Unterschiede in den Stoffwechselvorgängen der Pflanzen und Tiere, wenn man von der Tatsache der Kohlenstoff-, Wasser- und Stickstoffassimilation durch die chlorophyllhaltigen Pflanzen absieht. Wir werden deshalb bei der Besprechung des Verhaltens der Aminosäuren im Zellstoffwechsel des tierischen Organismus auf manchen bereits bekannten Vorgang und viele schon besprochene Verbindungen stoßen.

Mit der Besprechung der Abbaustufen der Aminosäuren betreten wir ein außerordentlich interessantes und erfolgreich bearbeitetes Gebiet. Es ist mit ganz verschiedenen Methoden durchforscht worden. Einmal begegnen wir dem Stoffwechselversuch am ganzen Tiere. Es werden bestimmte Verbindungen verfüttert. Im Harn wird dann nach Produkten gefahndet, die direkte oder indirekte Beziehungen zu der eingeführten Substanz zeigen. Oder es wird einem bestimmten Organe die Frage vorgelegt, ob und

was es mit einer bestimmten Verbindung anzufangen weiß. Ein Beispiel möge diesen Gang der Erforschung der Art des Abbaues bestimmter Aminosäuren erläutern. Wir haben bereits festgestellt, daß aus den Aminosäuren die NH_2-Gruppe auf verschiedene Arten entfernt werden kann. Lange Zeit schien die hydrolytische Desaminierung der gegebene Weg des Abbaues von Aminosäuren zu sein. Dabei müssen zunächst Oxysäuren entstehen. p-Oxyphenylalanin müßte bei dieser Art der Desaminierung p-Oxyphenylmilchsäure liefern:

$$\begin{array}{l} OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH + H_2O - NH_3 \longrightarrow \\ \qquad OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH. \end{array}$$

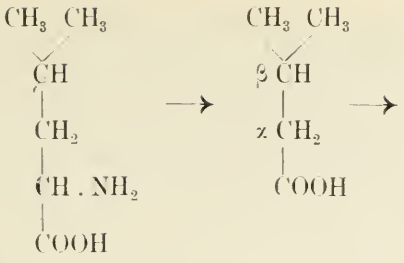
Die Desaminierung unter gleichzeitiger Oxydation führt zu Ketonsäuren. Im vorliegendem Fall würde man p-Oxyphenylbrenztraubensäure zu erwarten haben.

$$OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH + O - NH_3 \longrightarrow OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH.$$

Welche von beiden Verbindungen entsteht direkt aus Tyrosin? Durchblutung von Organen — insbesondere von Leber — und auch Fütterungsversuche ergaben, daß Tyrosin und p-Oxyphenylbrenztraubensäure in gleicher Weise abgebaut werden, während die p-Oxyphenylmilchsäure sich als schwer angreifbar erwies.[1]) Dieses Ergebnis macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Desaminierung von Aminosäuren sich in der Hauptsache durch Oxydation unter Bildung von Ketonsäuren vollzieht. Dabei ist nicht ausgeschlossen, daß auch andere Arten des Abbaues sich finden. Ferner können sekundär aus Ketonsäuren durch Reduktion sich Oxysäuren bilden, doch tritt dieser Vorgang nach allen Erfahrungen höchstens in geringem Umfange ein.

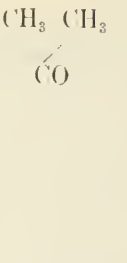
Ein anderes Beispiel zur Entscheidung des Problems des Abbaues bestimmter Aminosäuren in bestimmten Organen haben wir schon früher besprochen. Es ist dies die Frage nach der Bildung von Azetessigsäure bzw. Azeton aus einzelnen Aminosäuren. Leuzin und Isovaleriansäure ergaben diese Verbindung, als sie durch die Leber hindurchgeleitet wurden. Dagegen gingen Valin und Isobuttersäure nicht in Azetessigsäure über. Aus diesem Ergebnis wurde der Schluß gezogen, daß der Abbau dieser Aminosäuren zunächst zur Abspaltung der Amino- und der Karboxylgruppe führt.[2]) Es entsteht aus Leuzin Isovaleriansäure und aus Valin Isobuttersäure. Diese Fettsäuren werden nun in der früher besprochenen Weise unter β-Oxydation und paarweiser Abspaltung von Kohlenstoff weiter zerlegt.[3]) Dabei führt der Abbau der Isovaleriansäure zu Azeton, während die Isobuttersäure diese Verbindung nicht liefern kann.[4]) Zu dem gleichen Resultat gelangt man, wenn man annimmt, daß aus der entstandenen, um ein Kohlenstoff ärmeren Fettsäure β-Oxybuttersäure hervorgeht:

[1]) *Y. Kotake:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 409 (1910).
[2]) Über den Mechanismus dieser Abspaltung vgl. weiter unten.
[3]) Vgl. S. 282 ff.
[4]) Vgl. hierzu S. 193.

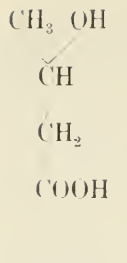


Leuzin = α-Amino-isobutylessigsäure

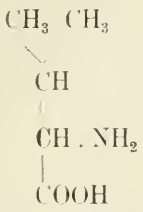
Isovaleriansäure



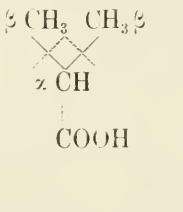
Azeton



β-Oxybuttersäure.



Valin = α-Aminoisovaleriansäure



Isobuttersäure

kein Azeton

keine β-Oxybuttersäure.

Als ein außerordentlich wertvolles Untersuchungsobjekt zur Feststellung der Art des Abbaues bestimmter Aminosäuren und ihrer Abbaustufen erwies sich die Alkaptonurie. Bei dieser Stoffwechselanomalie werden die homozyklischen Aminosäuren — Phenylalanin und Tyrosin — nicht vollständig abgebaut. Es erscheint im Harn Homogentisinsäure = 1,4—Dioxyphenylessigsäure. Gibt man einem mit der genannten Stoffwechselanomalie behafteten Individuum alle als Abbaustufen der genannten Aminosäuren in Betracht kommenden Verbindungen ein, dann läßt sich leicht verfolgen, ob der Abbau zu Homogentisinsäure führt oder aber, ob die verfütterten Substanzen gar nicht oder nur teilweise angegriffen werden. Selbstverständlich kann, da die Ausscheidung der Homogentisinsäure als Maßstab für die Gleichartigkeit des Abbaues der verfütterten Verbindungen mit der des Phenylalanins und des Tyrosins verfolgt wird, nur der Abbau der aromatischen Aminosäuren an den mit Alkaptonurie Behafteten studiert werden. Doch lassen sich die Resultate auch von allgemeineren Gesichtspunkten aus verwerten. Es sei als eines der Ergebnisse derartiger Versuche erwähnt, daß p-Oxyphenylbrenztraubensäure eine Vermehrung der Bildung von Homogentisinsäure bewirkte, während die Eingabe von p-Oxyphenylmilchsäure keine Zunahme der Ausscheidung der genannten Säure im Gefolge hatte.[1]) Es spricht dieser Ausfall des Versuches ebenfalls dafür, daß die oxydative Desaminierung diejenige Art der Abspaltung der Aminogruppe ist, die den Zellen die geläufigste ist. Wichtig ist, daß der Alkaptonuriker einen Teil der p-Oxyphenylbrenztraubensäure vollständig abzu-

[1]) *O. Neubauer* und *W. Falta:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42. 81 (1904). — *O. Neubauer:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 95. 211 (1909).

bauen vermochte.[1]) Offenbar verfügt der Organismus über mehr als einen Weg zum Abbau aromatischer Verbindungen.

Es sei gleich erwähnt, daß man gegen die mit den erwähnten Versuchsanordnungen erhaltenen Ergebnisse Einwände erheben kann. Gegen den Fütterungsversuch läßt sich einwerfen, daß die verabreichten Substanzen bereits im Darmkanal eine Veränderung erleiden können. Die Darmflora kann sich ihrer bemächtigen und sie umwandeln. Ferner ist es leicht möglich, daß im Organismus verschiedene Organe zusammenwirken, bis aus einer Aminosäure schließlich bestimmte Abbaustufen gebildet sind. Führen wir dem Organismus eine bestimmte Verbindung zu, so gelangt diese vielleicht nicht zu jenen Zellen, die sonst den typischen Abbau durchführen. Es kann auch sein, daß die gebildeten Abbaustufen von sich aus bestimmte Reaktionen auslösen und dadurch den weiteren Abbau regeln. Das fällt vielleicht weg, wenn wir eine bestimmte Abbaustufe auf einmal in größeren Mengen verabreichen. Der erste Einwand — Veränderung der verfütterten Substanzen im Darmkanal — läßt sich durch die subkutane oder intravaskuläre Verabreichung der Verbindungen ausschließen. Die übrigen Bedenken bleiben bestehen.

Die Versuche am überlebenden Organ verlaufen sicher nicht unter normalen Verhältnissen. Einmal führen wir eine bestimmte Verbindung, die sonst vielleicht nur in Spuren entsteht, um sofort weiter verändert oder fortgeführt zu werden, in größerer Menge zu. Ferner werden die entstandenen Abbaustufen nicht fortgeschafft. Sie werden immer wieder an den gleichen Zellen vorbeigeführt. Vielleicht kommt es durch Anreicherung einer bestimmten Abbaustufe zur Hemmung des weiteren Abbaues. Es würde unter diesen Umständen ein Stoffwechselzwischenprodukt zur Beobachtung kommen, das uns sonst entgeht. In diesem Falle würde die Abweichung von den normalen Vorgängen nur in einem Aufhalten des weiteren Abbaues bestehen. Das erhaltene Produkt wäre dagegen ein auch sonst auftretendes. Es könnte jedoch auch sein, daß der Abbau bestimmter Verbindungen in nicht normale Bahnen gedrängt würde. Vor allem könnte man bei Verbindungen, die nicht angegriffen werden, den Einwand erheben, daß es vielleicht zu einem Abbau gekommen wäre, wenn man nicht die Mitwirkung anderer Organe ausgeschlossen hätte.

Die Versuche an einem mit Alkaptonurie behafteten Individuum sind auch nicht ohne weiteres verwertbar. Zunächst muß die Frage entschieden werden, ob die Bildung der Homogentisinsäure eine normale Stufe im Abbau der homozyklischen Aminosäuren darstellt, oder ob die Anomalie im Abbau des Phenylalanins und Tyrosins nicht vielmehr darin zu suchen ist, daß es zur Bildung der Dioxyphenylessigsäure kommt. Es wäre ja denkbar, daß eine Verbindung gebildet wird, die nur deshalb nicht weiter abgebaut wird, weil sie anormal und damit den Zellen ungewohnt ist. In diesem Falle würde den Versuchen über die Verwertung einzelner aromatischer Verbindungen durch den Homogentisinsäure bildenden Organismus nur eine besondere und keine allgemeine Bedeutung zukommen. Es ist immer noch nicht mit voller Schärfe entschieden, welche Stellung die Homogentisinsäure als Abbaustufe der homozyklischen Aminosäuren einnimmt. Es spricht jedoch sehr vieles dafür, daß sie ein auch im normalen Organismus auftretendes Abbauprodukt dieser Bausteine der Proteine darstellt. Abgesehen von der Übereinstimmung der Resultate der am nor-

[1]) *Konrad Fromherz* und *Leo Herrmanns:* Zeitschr. f. phys. Chemie. 91. 194 (1914).

malen Individuum, am überlebenden Organe und an dem mit Alkaptonurie Behafteten durchgeführten Untersuchungen über die Verwertung bestimmter aromatischer Abbaustufen des Tyrosins und Phenylalanins spricht auch dafür, daß es gelungen ist, nach Verfütterung sehr großer Mengen von Tyrosin an ein normales Individuum Homogentisinsäure im Harn nachzuweisen.[1]) Man könnte freilich daran denken, daß die beobachtete, gewissermaßen erzwungene Homogentisinsäurebildung einen Nebenweg im Abbau des Tyrosins darstellt, doch wäre eine solche Annahme gesucht.

Wir heben die Schwierigkeiten in der Deutung der einzelnen Ergebnisse der verschiedenartigen Anordnungen der Versuche absichtlich hervor, weil sie im allgemeinen viel zu wenig berücksichtigt werden. Erst dann, wenn auf verschiedenen Wegen der gleiche Befund erhoben werden kann, dürfen wir ihn als gesichert betrachten und auf die normale Zelltätigkeit übertragen. Daß z. B. der Versuch am überlebenden Organ unter anderen Bedingungen vor sich geht, als im nicht isolierten Organ, beweist schon der Umstand, daß die im Oganismus befindliche Leber beständig unveränderte Aminosäuren hindurch läßt. Es wäre gewiß verkehrt, würde man, befangen durch das Ergebnis, daß z. B. die überlebende Leber Leuzin, das durch sie hindurchgeleitet wird, in Azetessigsäure bzw. Azeton überführt, schließen, daß dieses Organ auch im Organismus diesen Umbau beständig vollzieht und kein Leuzin unverändert vorbei läßt. Die „normale" Leber wird bald Aminosäuren in ihre Zellen aufnehmen, bald sie vorbeiziehen lassen, je nachdem die Bedingungen und Verhältnisse im einzelnen Falle liegen. Das aus dem Zusammenhang mit anderen Organen herausgelöste Gewebe wird manche wichtige Regulation missen und ganz unter dem Einfluß der künstlich geschaffenen Bedingungen stehen. Das ist für das Suchen nach bestimmten Abbaustufen von großem Vorteil, denn, wenn die Zellen, wie unter normalen Verhältnissen, jede Zwischenstufe nur in Spuren bilden würden, um sie auch sofort wieder weiter zu zerlegen, so würden wir nur sehr schwer zu bestimmten Resultaten gelangen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Abbau der einzelnen Aminosäuren auf verschiedene Weisen erfolgen kann. Wir wollen die einzelnen Möglichkeiten betrachten und feststellen, welche Beweise für jeden einzelnen Weg vorliegen. Zunächst kann der Abbau mit Verlust des Karboxyls einsetzen. Es entsteht ein Amin. Dieses kann, wie Fütterungs- und Durchblutungsversuche ergeben haben[2]), desaminiert und durch Oxydation in eine Säure übergeführt werden. Es sei diese Art des Abbaus am Beispiel des Tyrosins erörtert:

$$\underset{\text{p-Oxyphenyl-}\alpha\text{-aminoproprion-}\atop\text{säure = Tyrosin}}{OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot \overset{NH_2}{\overset{|}{C}}H \cdot COOH} \xrightarrow{-CO_2} \underset{\text{p-Oxyphenyl-}\atop\text{äthylamin}}{OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot \overset{NH_2}{\overset{|}{C}}H_2} \xrightarrow{-NH_3+2O} OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$$

p-Oxyphenylessigsäure.

[1]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 454 (1912).

[2]) *K. Spiro: Hofmeisters* Beiträge. **10**. 277 (1907). — *Otto Neubauer:* Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Habilitationsschrift. F. C. W. Vogel. Leipzig 1908. — *A. J. Ewins* und *P. P. Laidlaw:* Journ. of. Physiol. **41**. 78 (1910). Vgl. auch S. 524.

Die Überführung in die p-Oxyphenylessigsäure kann über Zwischenstufen erfolgen. Es kann die Desaminierung durch Hydrolyse herbeigeführt werden.[1]) Es entsteht ein Alkohol. Dieser kann zum Aldehyd oxydiert werden und dieser endlich zur Säure:

$$\underset{\text{p-Oxyphenyl-äthylamin}}{OH\,.\,C_6H_4\,.\,CH_2\,.\,\overset{NH_2}{\overset{\cdot}{C}}H_2} + H_2O - NH_3 = \underset{\text{p-Oxyphenyl-äthyl-alkohol = Tyrosol.}}{OH\,.\,C_6H_4\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,OH}$$

$$\underset{\text{p-Oxyphenyl-äthylalkohol}}{OH\,.\,C_6H_4\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,OH} + O - H_2O = \underset{\text{p-Oxyphenyl-azetaldehyd.}}{OH\,.\,C_6H_4\,.\,CH_2\,.\,C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}}$$

$$\underset{\text{p-Oxyphenyl-azetaldehyd}}{OH\,.\,C_6H_4\,.\,CH_2\,.\,C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}} + O = \underset{\text{p-Oxyphenylessigsäure.}}{OH\,.\,C_6H_4\,.\,CH_2\,.\,COOH}$$

Es kann jedoch die Abspaltung der NH_2-Gruppe auch durch Oxydation erfolgen. Es würde in diesem Falle zunächst ein Aldehyd entstehen, der dann durch Reduktion in Alkohol übergehen könnte[2]):

$$R\,.\,CH_2\,.\,NH_2 + O = R\,.\,C\begin{smallmatrix}\nearrow H\\ \searrow O\end{smallmatrix} + NH_3.$$

$$R\,.\,C\begin{smallmatrix}\nearrow H\\ \searrow O\end{smallmatrix} + 2H = R\,.\,CH_2\,.\,OH.$$

Alle Aminosäuren, die sich als am β-Kohlenstoffatom substituiertes Alanin auffassen lassen, können genau die gleiche Art des Abbaus zeigen. So ist es z. B. möglich, daß Histidin = α-Amino-β-imidazolyl-propionsäure über Imidazolyl-äthylamin, Imidazolyl-äthylalkohol und Imidazolyl-azetaldehyd in Imidazolyl-essigsäure übergeht, und ferner Tryptophan = α-Amino-β-indolpropionsäure zunächst Indol-äthylamin, dann Indol-äthylalkohol, ferner Indol-azetaldehyd und schließlich Indolessigsäure liefert. Auch die übrigen Aminosäuren schlagen vielleicht beim Abbau zum Teil den gleichen Weg ein. Jedenfalls werden auch aliphatische Amine weiter abgebaut. So liefert z. B. das dem Leuzin entsprechende Isoamylamin in der künstlich durchbluteten Leber Azetessigsäure.[3])

Wir kennen eine Aminosäure, bei der die erste der genannten Abbaustufen im Stoffwechsel in Erscheinung tritt, es ist dies das Zystin bzw. Zystein. Es liefert Taurin, das als eine Äthylamin-sulfonsäure aufgefaßt werden kann:

$$\underset{\text{Zystein}}{\begin{array}{l} CH_2\,.\,SH \\ | \\ CH\,.\,NH_2 \\ | \\ COOH \qquad CO_2 \end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Thioäthylamin}}{\begin{array}{l} CH_2\,.\,SH + 3O \\ | \\ CH_2\,.\,NH_2 \end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Äthylamin-sulfonsäure = Taurin.}}{\begin{array}{l} CH_2\,.\,SO_2\,.\,OH \\ \\ CH_2\,.\,NH_2 \end{array}}$$

[1]) Vgl. die Arbeiten von *Felix Ehrlich*: S. 458 ff.
[2]) Vgl. *Carl Neuberg* und *H. Steenbock*: Biochem. Zeitschr. 52. 494 (1913)
[3]) *F. Sachs*: Biochem. Zeitschr. 27. 27 (1910).

Schließlich sei noch daran erinnert, daß vielleicht die bei einigen Fällen von Zystinurie beobachteten Diamine Kadaverin und Putreszin ebenfalls zum Teil wenigstens in den Geweben entstehen, und ihr Auftreten vielleicht auf eine Hemmung des weiteren Abbaus zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhange sei auch der Beobachtung gedacht, daß im Sekret der Speicheldrüsen der Kephalopoden p-Oxyphenyläthylamin enthalten ist.[1] Es entsteht ohne Zweifel in den Zellen dieser Drüsen aus Tyrosin.

Für den genannten Weg des Abbaus von Aminosäuren sprechen somit mehrere Momente. Einmal die Fütterungs- und Durchblutungsversuche und dann die Feststellung von Taurin. Gegen die Annahme, daß diese Art der Zerlegung von Aminosäuren und insbesondere der aromatischen eine umfassende ist, spricht der Umstand, daß Abbaustufen entstehen, die ohne Zweifel schwer angreifbar sind.

Eine weitere Art des Abbaus von Aminosäuren ist die folgende. Es wird primär die Aminogruppe unter Bildung einer Oxygruppe abgespalten. Wir können diese Art der Desaminierung als hydrolytische bezeichnen. Die folgende allgemeine Formel gibt diese Art des Abbaus wieder:

$$\begin{array}{l} R\,.\,CH\,.\,COOH + H_2O - NH_3 = R\,.\,CH\,.\,COOH \\ \quad\;\; | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \quad\;\; NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad\quad OH \end{array}$$

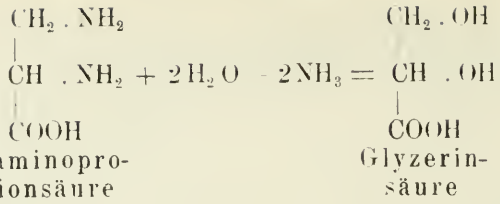
Früher glaubte man, daß diese Art der Desaminierung die gewöhnliche sei. Neuere Beobachtungen haben gezeigt, daß sie zwar eintreten kann, daß dieser Weg des Abbaus von Aminosäure jedoch nicht häufig eingeschlagen wird. Die folgenden Beispiele zeigen, daß eine hydrolytische Desaminierung vorkommt. Es muß allerdings gleich bemerkt werden, daß stets der Einwand bestehen bleibt, daß die Bildung der Oxysäuren auch eine sekundäre sein kann. Es könnten z. B. zuerst durch oxydative Desaminierung Ketonsäuren sich bilden und diese dann sekundär reduziert werden.

Es liegen folgende Beobachtungen vor. Nach Verfütterung von viel Alanin tritt im Harn Milchsäure auf.[2] Ferner hat man nach Eingabe von α-, β-Diaminopropionsäure — einer Aminosäure, die nicht unter den Bausteinen der Proteine sich findet — im Harn Glyzerinsäure aufgefunden.[3] Endlich beobachtet man nach reichlicher Fütterung von Tyrosin l-p-Oxyphenyl-milchsäure im Urin.

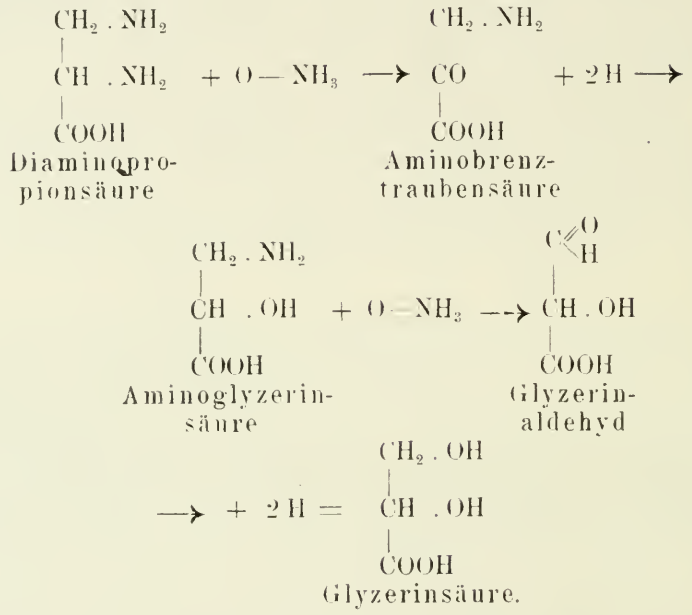
$$\begin{array}{l} CH_3 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CH_3 \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad | \\ CH\,.\,NH_2 + H_2O - NH_3 \longrightarrow CH\,.\,OH \quad \text{oder} \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad | \\ COOH \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad COOH \\ \text{Alanin} \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \text{Milchsäure} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} CH_3 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CH_3 \qquad\qquad\qquad\qquad CH_3 \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad | \qquad\qquad\qquad\qquad | \\ CH\,.\,NH_2 + O - NH_3 \longrightarrow CO \qquad + 2H \longrightarrow CH\,.\,OH \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad | \qquad\qquad\qquad\qquad | \\ COOH \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad COOH \qquad\qquad\qquad\qquad COOH \\ \text{Alanin} \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \text{Brenztraubensäure} \qquad\qquad\qquad\qquad \text{Milchsäure.} \end{array}$$

[1] *M. Henze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 87. 51 (1913).
[2] *Carl Neuberg* und *Leo Langstein:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 514 (1913).
[3] *Paul Mayer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42. 59 (1904).



Der Abbau dieser Verbindung könnte sich auch in den folgenden Stufen vollziehen:

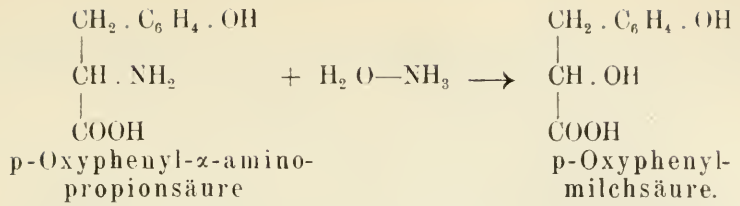


Selbstverständlich sind auch noch andere Möglichkeiten des Abbaus gegeben. Die hier angeführten Wege sollen nur zeigen, daß die Verhältnisse nicht so einfach zu liegen brauchen, wie die Annahme einer Abspaltung beider Aminogruppen unter Wasseraufnahme sie zunächst darstellt.

Bei der Bildung der l-p-Oxyphenyl-milchsäure aus Tyrosin liegen die Verhältnisse wesentlich klarer.[1]) Sie entsteht ohne Zweifel primär durch hydrolytische Desaminierung. Dieser Schluß ergibt sich aus der Beobachtung, daß nach Eingabe von p-Oxyphenyl-brenztraubensäure der Mensch d-p-Oxyphenyl-milchsäure ausscheidet.[2]) Würde somit die Bildung von p-Oxyphenyl-milchsäure aus Tyrosin durch sekundäre Reduktion von primär entstandener Ketonsäure sich vollziehen, dann wäre d-p-Oxyphenylmilchsäure zu erwarten. Wir können somit ihre Bildung durch die folgende Formel wiedergeben:

[1]) *Y. Kotake:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **65**. 397 (1910). — Vgl. auch *Blendermann:* Ebenda. **6**. 234 (1882). — Ferner *Y. Kotake:* Ebenda. **69**. 409 (1910). — *K. Fromherz:* Ebenda. **70**. 351 (1911).

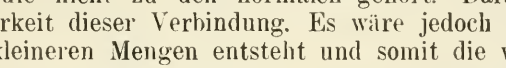
[2]) *A. Suwa:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **72**. 113 (1911).



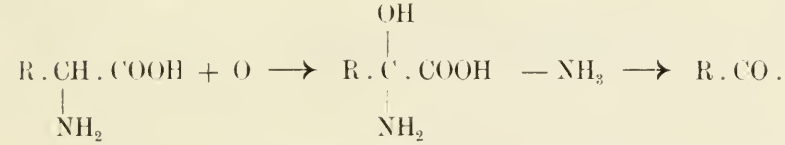
p-Oxyphenyl-α-amino-propionsäure — p-Oxyphenyl-milchsäure.

Erwähnt sei noch, daß die Bildung der l-p-Oxyphenyl-milchsäure bis jetzt nur unter nicht normalen Verhältnissen festgestellt werden konnte. So fand man sie nach Phosphorvergiftung[1]) und bei der akuten gelben Leberatrophie.[2]) Ferner ist sie nach reichlicher Zufuhr von Tyrosin aufgefunden worden.[3]) Es ist möglich, daß eine Abbaustufe des Tyrosins vorliegt, die nicht zu den normalen gehört. Dafür spricht die schwere Angreifbarkeit dieser Verbindung. Es wäre jedoch auch denkbar, daß sie stets in kleineren Mengen entsteht und somit die vermehrte Bildung der p-Oxyphenyl-milchsäure keine neue Art des Abbaus, sondern nur ein in größerem Umfange eingeschlagener Nebenweg im Abbau des Tyrosins bedeuten würde.

Wir kommen nun zu jener Art des Abbaus von Aminosäuren, die am eingehendsten studiert worden ist, nämlich zur oxydativen Desaminierung. Sie führt zur Bildung von Ketonsäuren:



Als Zwischenprodukt dürfte das Hydrat der entsprechenden Iminosäure auftreten:



Die Kenntnis dieses Weges des Abbaus der Aminosäuren verdanken wir *Otto Neubauer*.[4]) Er zeigte, daß nach Eingabe bestimmter, unter den Eiweißspaltprodukten nicht vorkommender Aminosäuren im Harn die entsprechenden Ketonsäuren anzutreffen sind. So ergab Phenylaminoessigsäure Phenylglyoxylsäure.[5]) Aus p-Oxyphenylaminoessigsäure entstand p-Oxyphenyl-glyoxylsäure, m-Tyrosin ergab m-Oxyphenylbrenztraubensäure:

---

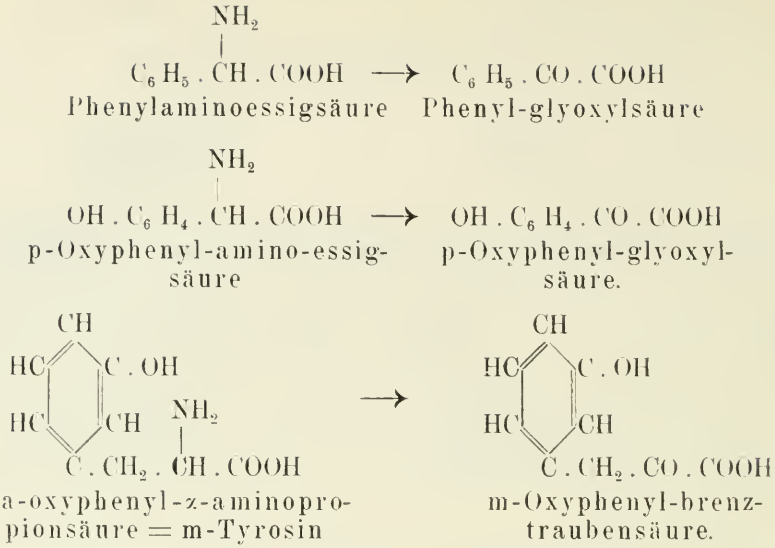
[1]) *Y. Kotake:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 414 (1910).

[2]) *Schultzen* und *Riess:* Charité-Annalen. **15**. 1 (1869). — *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **6**. 192 (1882).

[3]) *Blendermann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **6**. 234 (1882). — Vgl. auch *H. D. Dakin:* The Journ. of biol. Chemie. **8**. 25 (1910).

[4]) *Otto Neubauer:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **95**. 211 (1909). — Vgl. auch Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. **4**. 371 (1911) (bearbeitet von *Otto Neubauer*). J. Springer. Berlin 1911. — *H. D. Dakin:* Oxydations and Reductions in the animal body. Longmans, Green & Cie. London 1912. Hier findet sich die vollständige Literatur.

[5]) Vgl. *Otto Neubauer* und *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 232 (1910).



Als Stütze für die Annahme, daß die Ketonsäuren ein typisches Abbauprodukt der Aminosäuren darstellen, läßt sich anführen, daß bei reichlicher Verfütterung von Tyrosin p-Oxyphenyl-brenztraubensäure im Harn angetroffen wird, und ferner die Ketonsäuren ebenso leicht und in gleicher Weise abgebaut werden, wie die entsprechenden Aminosäuren selbst.[1]) Auch die Durchblutungsversuche ergaben, daß die letzteren und die zugehörigen Ketonsäuren zu den gleichen Verbindungen führen. So liefert Tyrosin in der künstlich durchbluteten Leber Azeton.[2]) Das gleiche Resultat liefert p-Oxyphenylbrenztraubensäure, während die Alkoholsäure, p-Oxyphenylmilchsäure, fast gar nicht angegriffen wird. Daß jedoch keine allgemeine Regel der Art besteht, daß Alkoholsäuren nicht abgebaut werden können, beweist, daß Phenylalanin, Phenyl-brenztraubensäure und Phenyl-milchsäure in vielen Beziehungen ein gleiches Verhalten zeigen.[3]) Tyrosin und Phenylalanin gehen bei den mit Alkaptonurie Behafteten in Homogentisinsäure über. Auch p-Oxyphenylbrenztraubensäure und Phenyl-brenztraubensäure liefern Dioxyphenyl-essigsäure, während p-Oxyphenyl-milchsäure zu keiner Vermehrung der letzteren Verbindung führt.[4]) Dagegen liefert Phenylmilchsäure Homogentisinsäure.[5])

Es fragt sich nun, wie der weitere Abbau der gebildeten Ketonsäuren vor sich geht. Es sind zahlreiche Beobachtungen bekannt geworden, die zeigen, daß beim Abbau von Aminosäuren Fettsäuren

[1]) Vgl. *Yashiro Kotake:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 409 (1910). — *A. Suwa:* Ebenda. **72**. 113 (1911). — *F. Knoop: Hofmeisters* Beitr. **6**. 150 (1905); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 493 (1910).

[2]) *O. Neubauer* und *W. Gross:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 219 (1910). — *E. Schmitz:* Biochem. Zeitschr. **28**. 117 (1910).

[3]) Vergl. auch *Y. Mori:* Z. f. physiol. Chemie. **122**. 225 (1922).

[4]) *O. Neubauer:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **95**. 211 (1909).

[5]) *O. Neubauer* und *W. Falta:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 81 (1904).

entstehen, die um ein Kohlenstoffatom ärmer als diese sind. So geht z. B. Phenylaminoessigsäure zum Teil in Benzoësäure über[1]):

$$C_6H_5 . CH(NH_2) . COOH \longrightarrow C_6H_5 . COOH.$$

Besonders interessant ist die Beobachtung, daß γ-Phenyl-α-aminobuttersäure ebenfalls Benzoësäure liefert.[2]) Der Übergang in diese ist allerdings bei weitem kein quantitativer:

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CH(NH_2) . COOH \longrightarrow C_6H_5 . COOH.$$

Als erste Abbaustufe dieser Verbindung wäre die Benzyl-brenztraubensäure zu erwarten:

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CH(NH_2) . COOH + O - NH_3 \longrightarrow C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CO . COOH.$$

Diese Verbindung wird nun offenbar zunächst unter Abspaltung von Kohlensäure in die um ein Kohlenstoffatom ärmere Fettsäure übergeführt. Dann setzt die bei den Fettsäuren übliche Art des Abbaus der Kohlenstoffkette ein. Unter Oxydation am β-Kohlenstoffatom erfolgt die paarweise Abspaltung von Kohlenstoffatomen. Beim Abbau der Ketonsäure zu der um ein Kohlenstoffatom ärmeren Fettsäure dürften Zwischenprodukte auftreten. Es entsteht wahrscheinlich zuerst ein Aldehyd[3]), der dann zur Säure oxydiert wird. Der Abbau der γ-Phenyl-α-aminobuttersäure würde somit etwa folgende Abbaustufen durchlaufen:

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CH(NH_2) . COOH + O$$

γ-Phenyl-α-aminobuttersäure

$$\downarrow$$

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . C(NH_2)(OH) . COOH - NH_3$$

Hydrat der γ-Phenyl-α-aminobuttersäure

$$\downarrow$$

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CO . COOH - CO_2$$

Benzyl-brenztraubensäure

$$\downarrow$$

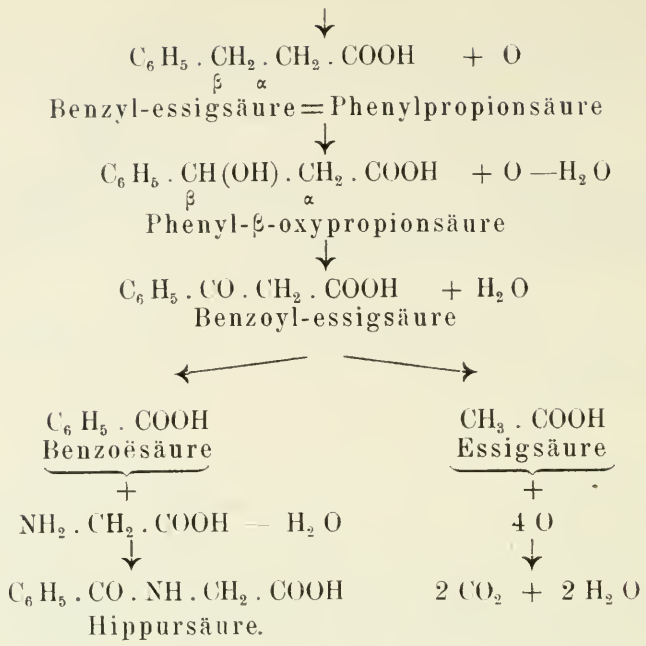
$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . C{<}^{O}_{H} + O$$

Benzyl-azetaldehyd

[1]) *O. Neubauer:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **95**. 233 (1909). — Vgl. weitere Beispiele: *L. Blum:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **59**. 290 (1908). — *L. Flatow:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **64**. 367 (1910). — *E. Friedmann* und *C. Maase:* Biochem. Zeitschr. **27**. 97 (1910). — *H. D. Dakin:* The Journ. of biol. Chem. **8**. 11 (1910).

[2]) *F. Knoop:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 489 (1910). — *F. Knoop* und *Ernst Kertess:* Ebenda. **71**. 252 (1911).

[3]) Vgl. *Carl Neuberg* und *H. Steenbock:* Biochem. Zeitschr. **52**. 494 (1913).



Das dargestellte Beispiel zeigt, über wie zahlreiche Stufen der Abbau von Aminosäuren führen kann. Es scheint, daß eine ganz allgemeine Regel vorliegt. Nach dieser würde der Abbau der Aminosäuren mit der oxydativen Desaminierung einsetzen. Die gebildete Ketonsäure würde dann in die um ein Kohlenstoff ärmere Fettsäure übergeführt und diese in der früher geschilderten Weise nach der *Knoop*schen Regel (β-Oxydation und paarweise Absprengung von Kohlenstoffatomen) weiter zerlegt. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß uns jetzt schon alle Zwischenstufen im Abbau von Aminosäuren bekannt sind. Ferner ist es wohl möglich, daß von jeder einzelnen Stufe aus Nebenwege abzweigen.

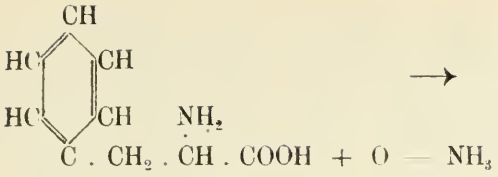
Wichtig ist für die Auffassung des Weges des Abbaues von Aminosäuren die Beobachtung, daß Kaninchen nach reichlicher Eingabe von Tyrosin p-Oxyphenylbrenztraubensäure neben d-l-p-Oxyphenylmilchsäure ausscheiden.[1]) Bei Verfütterung von Phenylalanin tritt Phenylbrenztraubensäure im Harn auf.[2])

Mit der geschilderten Art des Abbaus der Ketonsäuren steht nun die Bildung der Homogentisinsäure im besten Einklang, wenn wir die Verkürzung der Seitenketten betrachten. Aus dem Brenztraubensäurerest wird ein Essigsäurerest. Gleichzeitig treten zwei Oxygruppen im Benzolkern auf:

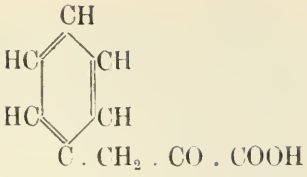
---

[1]) *Y. Kotake, Z. Matsuoka* und *M. Okagawa:* Z. f. physiol. Chemie. **122**. 166 (1922). — Vgl. auch *Y. Kotake* und *Y. Mori:* Ebenda **122**. 176 (1922). — *Y. Kotake* und *M. Okagawa:* Ebenda. **122**. 201 (1922). — *Y. Mori* und *T. Kanai:* Ebenda. **122**. 206 (1922.) — *Y. Kotake, Y. Masai* und *Y. Mori:* Ebenda. **122**. 211, 220 (1922). — *Y. Kotake:* Ebenda. **122**. 241 (1922).

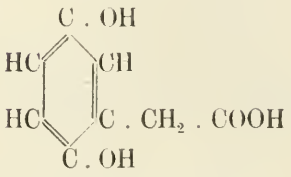
[2]) *Y. Kotake, Y. Masai* und *Y. Mori:* Ebenda. **122**. 195 (1922).



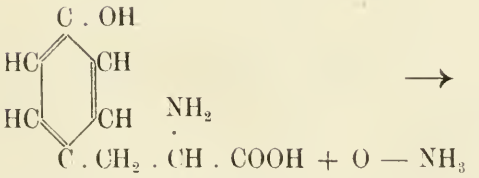
Phenylalanin = Phenyl-α-aminopropionsäure



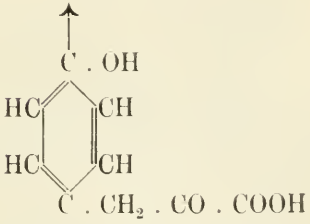
Phenyl-brenztraubensäure[1])



Homogentisinsäure = 1, 4-Dioxyphenyl-essigsäure = Hydrochinonessigsäure.



Tyrosin = p-Oxyphenyl-α-amino-propionsäure



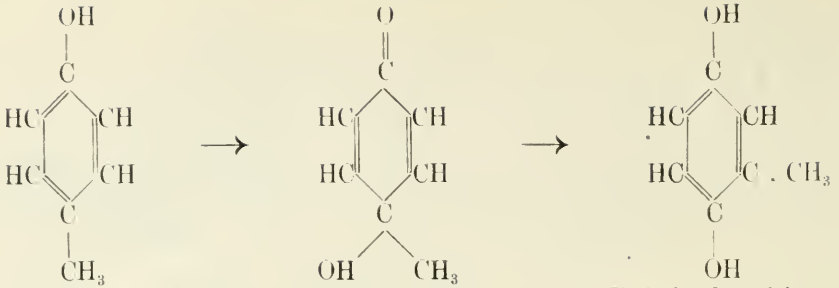
p-Oxyphenyl-brenztraubensäure.

Es folgt somit der Abbau der Seitenkette der genannten aromatischen Aminosäuren der oben angeführten Regel. Zu erklären bleibt nur noch die Veränderung im Benzolkern. Beim Tyrosin muß die in Parastellung befindliche OH-Gruppe verschwinden. Ferner müssen in Ortho- und Metastellung neue Hydroxylgruppen eintreten. Beim Phenylalanin müssen letztere ebenfalls gebildet werden. Es ist zurzeit nicht möglich, anzugeben, wo die Umwandlung im Benzolkern sich vollzieht. Dagegen kann in Übereinstimmung mit ähnlichen Vorgängen die folgende Annahme als wahrscheinlicher Weg des Umbaus des Phenol- bzw. Benzolkerns in den Hydrochinonkern bezeichnet werden. p-Kresol liefert bei der Oxydation mit *Caros* Reagens[2]) Toluhydrochinon. Dabei tritt als Zwischenstufe p-Toluchinol auf[3]):

[1]) Nach *R. Hemmerlé* [Ann. Chim. (9). **7**. 226 (1917)] hat die Phenyl-brenztraubensäure die Endstruktur: $C_6H_5 . CH : C(OH) . COOH$.

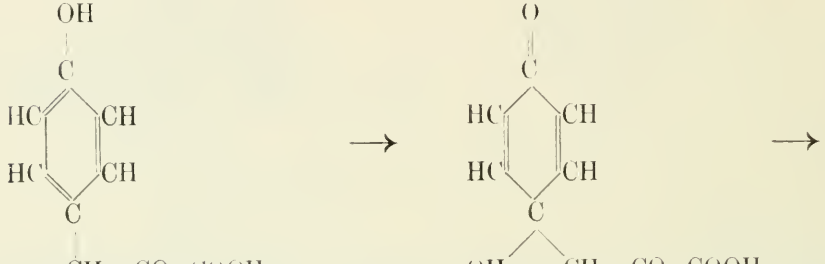
[2]) Sulfomonopersäure, H_2SO_5.

[3]) *Erich Mayer:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **70**. 447 (1901). — *E. Bamberger:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **28**. 245 (1895); **36**. 2028 (1903). — Vgl. auch *E. Friedmann: Hofmeisters* Beitr. **11**. 304 (1908).

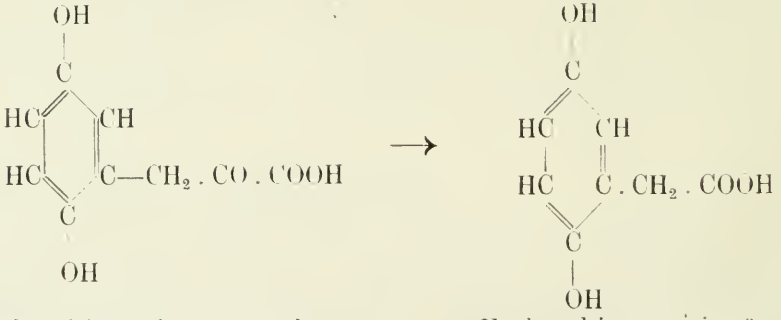


p-Kresol p-Toluchinol Toluhydrochinon.

In Übereinstimmung mit dieser Umwandlung läßt sich die Überführung von Tyrosin bzw. p-Oxyphenyl-brenztraubensäure in Homogentisinsäure; wie folgt, darstellen:



p-Oxyphenyl-brenztraubensäure Chinol



Hydrochinon-brenztraubensäure Hydrochinonessigsäure = Homogentisinsäure.

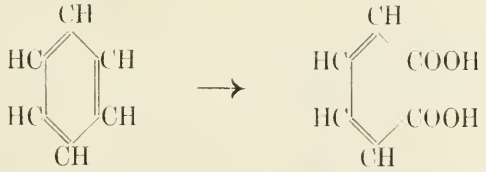
Es ist noch nicht festgestellt, in welcher Phase des Abbaus der Seitenkette die Veränderungen am Benzolkern erfolgen. Nur soviel ist bekannt, daß Verfütterung und p-Oxyphenyl-essigsäure nicht zur Bildung von Homogentisinsäure führt.[1]) Daraus kann man vielleicht den Schluß ableiten, daß die Veränderung am Benzolkern kurz nach der Überführung der erwähnten aromatischen Aminosäuren in die entsprechenden Ketonsäuren einsetzt, und erst dann die Verkürzung der Seitenkette zum Essigsäurerest erfolgt.

[1]) *H. Embden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. 317 (1894). — *O. Neubauer* und *W. Falta:* Ebenda. **42**. 81 (1904). — *H. D. Dakin:* Journ. of biol. Chem. **6**. 235 (1909).

Der Umwandlung von Phenylalanin in Homogentisinsäure geht wahrscheinlich eine solche in Tyrosin voraus. Es ist nämlich beobachtet worden, daß die genannte Aminosäure in der künstlich durchbluteten Leber in Tyrosin übergeführt wird.[1]) Ferner konnte festgestellt werden, daß der Organismus mit Phenylalanin allein auskommt, d. h. das Tyrosin in der Nahrung entbehren kann.[2])

Für die Auffassung des normalen Abbaus der erwähnten aromatischen Aminosäuren ist es von größter Bedeutung, welche Stellung der Homogentisinsäure in der Reihe der Abbaustufen des Phenylalanins und Tyrosins einzuräumen ist.[3]) Ist sie das Produkt eines „entgleisten" Stoffwechsels, oder stellt sie eine Abbaustufe dar, die auch sonst durchlaufen wird? Wir haben diese Frage bereits aufgeworfen und festgestellt, daß manche Gründe für die letztere Annahme sprechen. Wichtig ist die Beobachtung, daß normale Individuen eingeführte Homogentisinsäure abbauen, während solche, die Alkaptonurie aufweisen, sie unverändert ausscheiden.[4]) Ferner liefert die Hydrochinonessigsäure in der überlebenden Leber die gleichen Abbaustufen, wie Tyrosin und Phenylalanin.[5]) Endlich haben wir schon erwähnt, daß es geglückt ist, nach Zufuhr großer Mengen von Tyrosin bei einem nicht mit Alkaptonurie Behafteten Homogentisinsäure im Harn nachzuweisen.[6])

Wir möchten nun gerne wissen, in welcher Weise die Homogentisinsäure im normalen Organismus weiter zerlegt wird. Zuletzt müssen Kohlensäure und Wasser aus ihr hervorgehen. Sicher reiht sich Abbaustufe an Abbaustufe, bis diese Produkte entstanden sind. Leider ist es noch nicht gelungen, den bis zur Homogentisinsäure wenigstens in den Hauptpunkten festgelegten Weg des Abbaus der homozyklischen Aminosäuren über den Benzolkern hinaus zu verfolgen. Es muß im weiteren Verlauf des Abbaus aromatischer Verbindungen zur Aufsprengung des Benzolringes kommen. Die einzige Beobachtung über diesen Vorgang verdanken wir *Jaffé*.[7]) Er stellte fest, daß Benzol in Mukonsäure[8]) übergeht:



Benzol bzw. $COOH.CH=CH$ — Mukonsäure $CH=CH.COOH$.

[1]) *Gustav Embden* und *Karl Baldes:* Biochem. Zeitschr. **55**. 301 (1913).

[2]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **96**. 1 (1915); *Pflüger*s Archiv. **195**. 199 (1922).

[3]) Vgl. hierzu auch *M. Wolkow* und *E. Baumann:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**. 238 (1891). — *H. D. Dakin:* Journ. of. biol. Chem. **8**. 11 (1910); **9**. 151 (1911). — *A. J. Wakeman* und *H. D. Dakin:* Ebenda. **9**. 139 (1911).

[4]) *H. Embden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. 326 (1894).

[5]) *G. Embden, Salomon* und *Schmidt: Hofmeister*s Beiträge. **8**. 152 (1906).

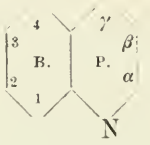
[6]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 454 (1912).

[7]) *M. Jaffé:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**. 58 (1909). — *Marie Hensel* und *Otto Riesser:* Ebenda. **88**. 38 (1913). — Vgl. auch *Yoshitane Mori:* J. of biol. Chem. **35**. 341 (1918).

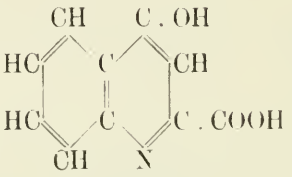
[8]) *Robert Behrend:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **49**. 999 (1917).

Schließlich erhält man, wie schon wiederholt erwähnt wurde, aus Phenylalanin und Tyrosin und ihren Abbaustufen Azetonkörper. Damit ist selbstverständlich die Bildung anderer Abbauprodukte nicht ausgeschlossen. Wir würden ohne Zweifel einen großen Fehler begehen, wenn wir den Versuchen am überlebenden Organ auch in quantitativer Richtung eine ausschlaggebende Bedeutung zuschreiben würden. Sie zeigen uns nur den Weg an, der beim Abbau einer bestimmten Verbindung eingeschlagen werden kann. Dabei bleibt vollständig unentschieden, ob nicht auch andere Bahnen benützt werden, um von bestimmten Abbaustufen aus Beziehungen zu Verbindungen anderer Körperklassen anzuknüpfen.

Das Tryptophan dürfte, was die Seitenkette anbelangt, ebenso abgebaut werden, wie die homozyklischen Aminosäuren. Über die Veränderungen, die den Indolkern betreffen, wissen wir noch nichts Genaues. Vielleicht führt die folgende Beobachtung in dieser Beziehung weiter. Hunde scheiden nämlich eine eigenartige Säure aus, die mit dem Tryptophan in Zusammenhang steht. Es ist dies die Kynurensäure. Sie hat die Konstitution einer γ-Oxy-chinolin-α-karbonsäure[1]):



Chinolin[2])



Kynurensäure = γ-Oxy-chinolin-α-karbonsäure.

Sie ist von *J. Liebig*[3]) im Jahre 1853 im Harn von Hunden entdeckt worden. Später wurde sie auch im Urin des Steppenhundes, Canis ochropus, beobachtet.[4]) Es ist von größtem Interesse, daß die übrigen Karnivoren keine Kynurensäure ausscheiden. Den Zusammenhang dieser Verbindung mit dem Tryptophan bewies *A. Ellinger*.[5]) Er verabreichte Hunden, bei denen er die ausgeschiedene Menge von Kynurensäure bei einer bestimmten Art der Ernährung — Brot- und Milchfütterung — bestimmt hatte, per os und auch subkutan Tryptophan. Die Menge der Kynurensäure stieg an. Es wurden ca. 25% der zugeführten Aminosäure in der genannten Form ausgeschieden. Da der Hund Kynurensäure abbauen kann — er scheidet die ihm zugeführte Verbindung nur zum Teil wieder aus —, so

---

[1]) *Annie Homer:* Proceed. of the Physiol. Soc. 15. März. XVIII (1913); 28. Juni. LXII (1913); Journ. of. Physiol. **46**. (1913). — Journ. of biol. Chem. **17**. 509 (1914). — *E. Besthorn:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **54**. 1330 (1921). — *Ernst Späth:* Sitzungsberichte der Akad. der Wissenschaften. Wien **130**. Abt. IIb. 93. 1921. — Vgl. auch *Camps:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. 390 (1901).

[2]) Im Chinolin werden die C-Atome des Benzolkerns (B.) mit 1. 2, 3, 4 bezeichnet und im Pyridinkern (P.) mit α, β usw.

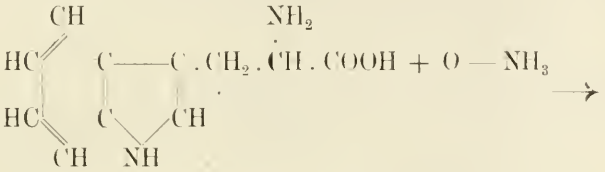
[3]) *J. Liebig: Liebigs* Ann. **86**. 125 (1853). — Vgl. die Synthese bei *R. Camps:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 390 (1901).

[4]) *R. E. Swain:* Amer. Journ. of Physiol. **9**. 391 (1903).

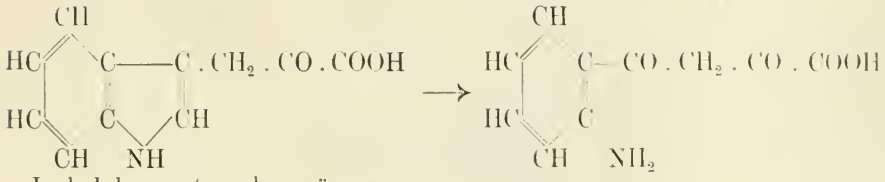
[5]) *A. Ellinger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 325 (1904). — Vgl. auch *K. Glässner* und *L. Langstein; Hofmeisters* Beiträge. **1** 34 (1902). — *Annie Homer:* Journ of biol. Chem. **22**. 391 (1915).

darf daraus, daß nur ein geringer Teil des Tryptophans in Form von Kynurensäure zur Ausscheidung gelangte, nicht geschlossen werden, daß nur dieser in das Chinolinderivat verwandelt wurde. Es liegt vielmehr die Möglichkeit vor, daß die Kynurensäure eine normale Abbaustufe des Tryptophans darstellt, die vielleicht auch bei anderen Tieren durchlaufen wird. In dieser Richtung ist die Beobachtung von Interesse, daß Kaninchen, die sonst nie Kynurensäure ausscheiden, solche im Harn enhielten, als ihnen Tryptophan zugeführt wurde. Über die Bildungsstätte dieser interessanten Verbindung wissen wir noch nichts Genaues. Jedenfalls wird sie bei Hunden mit *Eck*scher Fistel auch gebildet.[1])

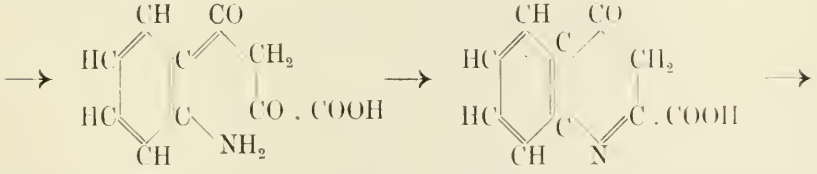
Die Entstehung der Kynurensäure aus Tryptophan ist noch nicht aufgeklärt. Man kann sich vorstellen, daß die Indol-α-amino-propionsäure zunächst durch oxydative Desaminierung in Indol-brenztraubensäure übergeht. In der Tat liefert diese Verbindung Kynurensäure.[2]) Dann folgt nach der Ansicht von *Ellinger*[2]) die weitere Umwandlung im Sinne der folgenden Formeln:

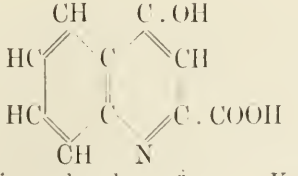


Tryptophan = Indol-α-aminopropionsäure



Indol-brenztraubensäure



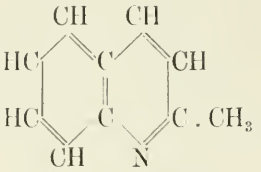


γ-Oxy-chinolin-α-karbonsäure = Kynurensäure.

[1]) *Emil Abderhalden, E. S. London* und *Ludwig Pincussohn:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**. 139 (1909).

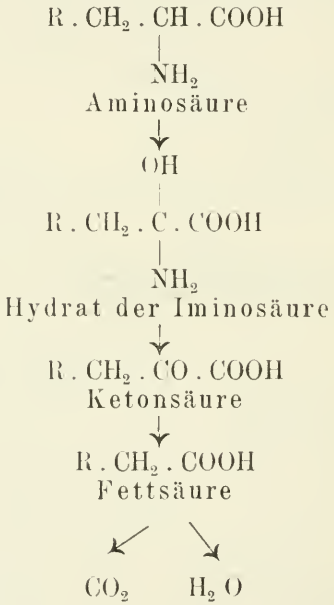
[2]) *A. Ellinger* und *Z. Matsuoka:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **109**. 259 (1920).

In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß im Sekret der Analdrüse des amerikanischen Stinktieres α-Methylchinolin aufgefunden worden ist.[1]) Es dürfte auch zum Tryptophan in Beziehung stehen:



α-Methylchinolin.

Wir haben damit die wesentlichsten, bis jetzt bekannten Verbindungen kennen gelernt, die uns auf den Weg, auf dem sich der Abbau der Aminosäuren wohl in der Hauptsache vollzieht, hinweisen. Er läßt sich durch die folgenden allgemeinen Formeln wiedergeben:

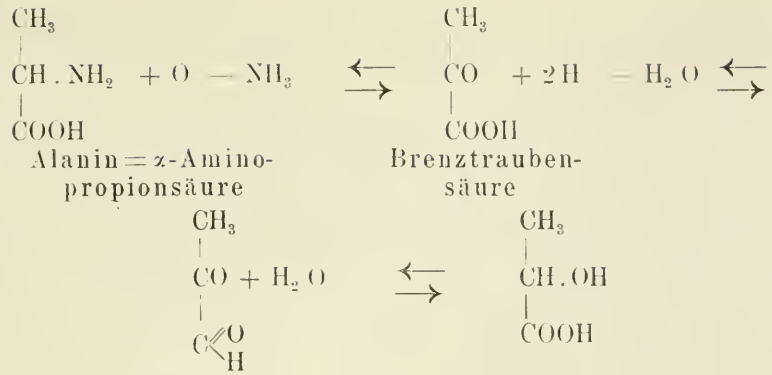


Streng genommen ist diese Art des Abbaues von Aminosäuren nur für die homozyklischen Aminosäuren bewiesen, doch mehren sich immer mehr die Beweise dafür, daß auch die übrigen Bausteine des Eiweißes in ganz entsprechender Weise abgebaut werden. Besonders eingehend untersucht sind die Abbaustufen des Alanins. Als solche sind Brenztraubensäure und ferner Methylglyoxal festgestellt worden. Die Beziehungen dieser Verbindungen unter sich und ferner zur Milchsäure ergeben die folgenden Formeln[2]):

---

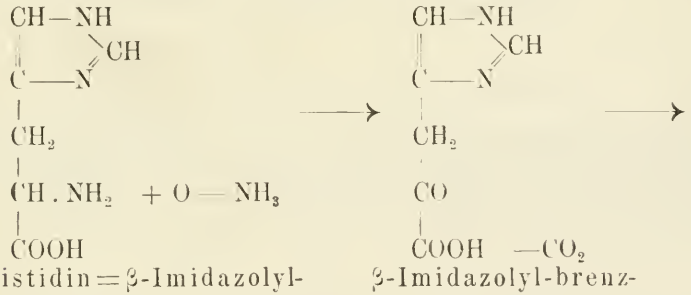
[1]) *J. B. Aldrich* und *W. Jones:* Journ. of exper. Med. 2. 439 (1897).

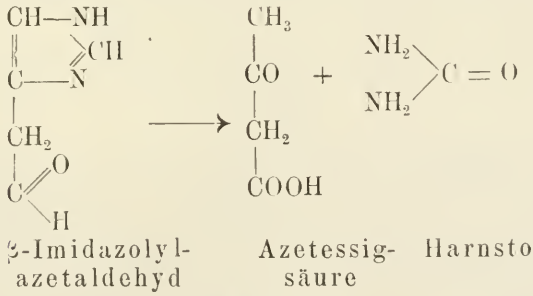
[2]) Vgl. hierzu S. 130ff. und *H. D. Dakin* und *H. W. Dudley:* Journ. of biol. Chem. 14. 555 (1913). — Vgl. auch *P. A. Levene* und *G. M. Meyer:* The Journ. of biol. Chem. 15. 475 (1913).



Diese Verbindungen gehen wechselseitig in einander über. Es sei daran erinnert, daß in diesen Verbindungen Abbaustufen des Traubenzuckers und solche aus Aminosäuren zusammentreffen. Es führen von ihnen aus auch Wege zur Glukose.[2])

Bemerken wollen wir noch, daß über den Abbau der heterozyklischen Aminosäuren noch wenig bekannt ist. Vom Histidin ist festgestellt, daß es in der durchbluteten Leber Azetessigsäure liefert.[3]) Der Abbau zu dieser führt wahrscheinlich über die folgenden Zwischenstufen:





[1]) Vgl. über die Bildung von Milchsäure aus Brenztraubensäure auch *Gustav Embden* und *Max Oppenheimer:* Biochem. Zeitschr. **55**. 335 (1913).

[2]) Vgl. S. 137 ff. — *H. D. Dakin* und *H. W. Dudley:* The Journ. of biol. Chem. **15**. 127 (1913). — Ferner *H. D. Dakin* und *N. W. Janney;* Ebenda. **15**. 177 (1913). — *A. B. Ringer:* Ebenda. **15**. 145 (1913).

[3]) *H. D. Dakin* und *A. J. Wakeman:* The Journ. of biol. Chem. **10**. 499 (1912).

Prolin liefert unter den gleichen Bedingungen keine Azetessigsäure. Dagegen liefert es Zucker, wie Fütterungsversuche an mit Phlorhizin vergifteten Hunden ergaben.[1])

Bei der Verfolgung des Abbaus der verschiedensten Verbindungen sind wir wiederholt auf Reaktionen gestoßen, die umkehrbar sind. Es sei z. B. an die Beziehungen der Aminosäuren zum Traubenzucker erinnert.[2]) Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß der Umbau der ersteren Verbindungen in Glukose über Dreikohlenstoffverbindungen führt. Solche entstehen auch aus Glukose selbst und können in umgekehrter Richtung wieder zu dieser aufgebaut werden. Ferner sei an die wechselseitigen Beziehungen der β-Oxybuttersäure und der Azetessigsäure erinnert. Die letztere kann aus ersterer sich bilden und umgekehrt kann die letztere in die erstere übergehen.[3]) Es ist von größtem Interesse, daß Beobachtungen vorliegen, wonach Ketonsäuren in Aminosäuren verwandelt werden können. Die erste Beobachtung dieser Art stammt von *Franz Knoop*.[4]) Er verfütterte Hunden Benzyl-brenztraubensäure und fand im Harn azetylierte Phenyl-α-aminobuttersäure:

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . CO . COOH \longrightarrow C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . COOH$$

Benzyl-brenztraubensäure — γ-Phenyl-α-aminobuttersäure

bzw. $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH . CO . CH_3}{\underset{|}{CH}} . COOH$

γ-Phenyl-α-azetylaminobuttersäure.

Die Umwandlung einer Ketonsäure in die entsprechende Aminosäure dürfte wohl kaum direkt erfolgen. Es ist möglich, daß die Reaktion zwischen Ammoniak und der Ketonsäure zunächst zum Hydrat der Iminosäure führt, und diese dann durch Reduktion in die Aminosäure verwandelt wird:

$$R . CH_2 . CO . COOH + NH_3 \longrightarrow R . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}}} . COOH + 2H - H_2O$$

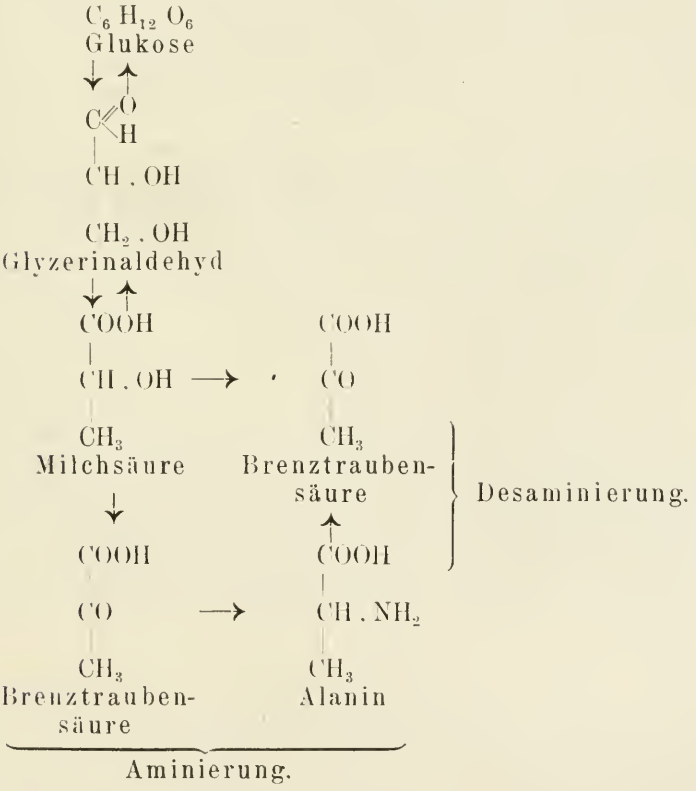
$$\longrightarrow R . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . COOH$$

Auf dem umgekehrten Wege sahen wir aus der Aminosäure das Hydrat der Iminosäure und daraus die Ketonsäure entstehen. Die Phenylaminobuttersäure ist bis jetzt in der Natur nicht aufgefunden worden. Man könnte daran denken, daß die Umwandlung der sicher dem Körper fremden Benzyl-brenztraubensäure in die entsprechende Aminosäure einen Vorgang darstellt, der etwa der Kuppelung körperfremder Substanzen

[1]) *H. D. Dakin:* The Journ. of biol. Chem. **13**. 513 (1913).
[2]) Vgl. S. 172ff.
[3]) Vgl. S. 190.
[4]) *F. Knoop:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 487 (1910). — *F. Knoop* und *Ernst Kerfess:* Ebenda **71**. 252 (1911).

mit Glykokoll, Glukuronsäure usw. entspricht. Weitere Versuche von *Gustav Embden*[1]) zeigten jedoch, daß eine Reaktion ganz allgemeiner Natur vorliegt. Er fand, daß bei der Durchströmung der Leber mit Blut, dem Brenztraubensäure zugesetzt worden war, sich d-Alanin bildete. Aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure entstand l-Tyrosin, aus Phenylbrenztraubensäure Phenylalanin, aus α-Keto-n-buttersäure α-Amino-n-buttersäure, aus α-Keto-n-kapronsäure α-Amino-n-kapronsäure und endlich bildete sich Leuzin aus der entsprechenden Ketonsäure. Stets entstand diejenige optisch-aktive Komponente, die sich in der Natur vorfindet. Auch Milchsäure wurde in Alanin übergeführt. Wahrscheinlich geht sie zunächst in Brenztraubensäure und dann in die Aminosäure über.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß der tierische Organismus Aminosäuren aus Ammoniak und stickstofffreien Verbindungen bilden kann. Diese müssen in α-Oxy- bzw. α-Ketonsäuren überführbar sein. Von diesen Gesichtspunkten aus steht der Bildung bestimmter Aminosäuren aus Kohlehydraten nichts im Wege.[2]) Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Kohlehydraten und Aminosäuren ergibt die folgende, die wesentlichsten Glieder der Umwandlung darstellende Übersicht:



[1]) *Gustav Embden* und *Ernst Schmitz:* Biochem. Zeitschr. 29. 423 (1910); 38. 393 (1912). — *Kura Kondo:* Ebenda. 38. 407. (1912). — *Hanni Fellner:* Ebenda. 38. 414 (1912).

[2]) Vgl. hierzu *Hanni Fellner:* Biochem. Zeitschr. 38. 414 (1912).

Diese Feststellungen führen unmittelbar zu der Fragestellung, ob im Zellstoffwechsel unter normalen Verhältnissen eine praktisch in Betracht kommende Bildung von Aminosäuren aus stickstofffreien Verbindungen erfolgt. Diese Frage ist schwer zu entscheiden. Es ist sehr wohl möglich, daß bei Mangel einzelner Aminosäuren solche gebildet werden. Dagegen kann die Frage, ob alle Aminosäuren aus Abbaustufen der Kohlehydrate und eventuell der Bausteine der Fette hervorgehen können, sicher verneint werden. Eine Bildung von Eiweiß aus Bausteinen der genannten Nahrungsstoffe und aus Ammoniak ließ sich durch direkte Stoffwechselversuche nicht erweisen.[1]) Ferner sei daran erinnert, daß gewisse Aminosäuren, wie z. B. Tryptophan und Tyrosin bzw. Phenylalanin nicht ersetzbar sind.[2]) Falls eine Synthese von Aminosäuren aus Kohlehydraten und eventuell aus Bausteinen der Fette erfolgt, dann ist diese ohne Zweifel auf einige wenige Eiweißbausteine beschränkt. Es wird stets darauf ankommen, ob die Zelle aus dem ihr zugeführten Materiale α-Ketonsäuren bereiten kann. Nun kennen wir kein aus Kohlehydraten bzw. Fetten stammendes Baumaterial, das aromatische Ketonsäuren liefern könnte. Es würden somit nie alle zur Eiweißsynthese notwendigen Bausteine sich von den stickstofffreien Nahrungsstoffen aus bilden können. Würde man jedoch den Zellen jene Aminosäuren, die sie nicht bereiten können, zur Verfügung stellen, dann wäre es denkbar, daß sie die übrigen Bausteine selbst bilden und dann zur Eiweißsynthese schreiten können.

Die Synthese von Aminosäuren aus α-Ketonsäuren irgendwelcher Herkunft könnte dann von Bedeutung werden, wenn dem Organismus kein Eiweiß bzw. keine Aminosäuren zugeführt werden. Es wäre möglich, daß er unter diesen Verhältnissen entweder die unersetzlichen Aminosäuren vor dem Abbau bewahren bzw. schon in Ketonsäuren verwandelte Bausteine durch Aminierung wieder in die entsprechende Aminosäure zurückbilden würde.[3]) Nun scheinen jedoch gerade die aromatischen Aminosäuren im tierischen Organismus eine besondere Rolle als Ausgangsmaterial zur Bildung von Inkretstoffen zu spielen. Wir werden gleich erfahren, daß das Adrenalin unzweifelhaft Beziehungen zum Tyrosin bzw. zum Phenylalanin besitzt. Ferner dient das Tryptophan wahrscheinlich zum Aufbau von Hämatin, dem eisenhaltigen Paarling des Blutfarbstoffs. Es sei auch noch daran erinnert, daß aus aromatischen Bausteinen abstammende Amine in Organen angetroffen worden sind. Wahrscheinlich stellen sie Verbindungen dar, die im Zellstoffwechsel unentbehrlich sind. Wenn somit die einzelne Zelle Proteine abbaut, so wird sie in vielen Fällen die Hydrolyse einleiten, um Baumaterial zur Bildung von Inkretstoffen zu gewinnen. Die zur Bildung von Eiweiß unentbehrlichen Bau-

[1]) Vgl. die Arbeiten von *E. Graße* und Mitarbeitern und *Emil Abderhalden* mit *Paul Hirsch* und *Arno Ed. Lampé* S. 495, Zitat [1]). — *Ernst Pescheck:* Biochem. Zeitschr. 45. 244 (1912). — *Alonzo Engelbert Taylor* und *A. J. Ringer:* Journ. of biol. Chemie, 14. 407 (1913). *Frank P. Underhill:* Ebenda. 15. 327, 337 (1913). — *Frank P. Underhill* und *Samuel Goldschmidt:* Ebenda. 15. 341 (1913). — Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *Joseph Markwalder:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 72. 63 (1911). — *Emil Abderhalden, Alberto Furno, Erich Goebel* und *Paul Strübel:* Ebenda. 74. 481 (1911).

[2]) Vgl. S. 499 ff.

[3]) Vgl. hierzu S. 499 ff. und *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 96. 1 (1915).

steine werden anderweitig verbraucht, so daß der Organismus wohl kaum je in den günstigen Fall kommen wird, Eiweiß aus Ketonsäuren aufzubauen, die aus stickstofffreien Nahrungsstoffen stammen. Die Synthese würde immer am Fehlen der aromatischen Bausteine scheitern.

Es soll damit weder etwas über die Bedeutung der beobachteten Bildung von Aminosäuren aus Ketonsäuren für den Zellstoffwechsel ausgesagt werden, noch über den Umfang derartiger Vorgänge. Unsere Kenntnisse über die Bedeutung der einzelnen Aminosäuren für den Zellstoffwechsel sind noch viel zu dürftige, als daß wir jetzt schon zu einem bestimmten Schlusse kommen könnten. Wir sind der Ansicht, daß die Aminosäuren im tierischen Organismus keineswegs nur als Bausteine der Proteine in Betracht kommen, sondern vielmehr als solche und in ihren Umwandlungsprodukten von größter Bedeutung für einzelne Zellfunktionen sind.

Zum Schlusse sei noch der sicher festgestellten Bildung von Glykokoll im Zellstoffwechsel gedacht. Wir haben bereits erfahren, daß seine Menge in gewissen Grenzen beliebig gesteigert werden kann, indem wir dem Organismus Substanzen zuführen, die entweder direkt zur Verbindung mit Aminoessigsäure geeignet sind oder von den Zellen leicht in die dazu notwendige Form gebracht werden können. Die Beobachtung, daß der tierische Organismus mehr Glykokoll ausscheiden kann, als er in den ihm zur Verfügung stehenden Proteinen besitzt, läßt keine andere Deutung zu, als daß eine Neubildung dieser Aminosäure im Zellstoffwechsel erfolgt. Es fragt sich nun, ob sie synthetisch oder analytisch gebildet wird. Diese Frage ist noch unentschieden. Der Aminoessigsäure entspricht als Produkt der oxydativen Desaminierung die Glyoxylsäure. Es wäre möglich, daß diese mit Ammoniak zusammen Glykokoll liefert. Vorläufig ließ sich diese Annahme nicht durch den direkten Versuch erhärten[1]):

$$\begin{array}{lll} \mathrm{CH_2 . COOH} & \mathrm{H . CO . COOH + NH_3 - O} \longrightarrow & \mathrm{CH_2 . COOH} \\ | & & | \\ \mathrm{NH_2} & & \mathrm{NH_2} \\ \text{Glykokoll} = & \text{Glyoxylsäure} & \text{Glykokoll.} \\ \text{Aminoessigsäure} & & \end{array}$$

Es wäre ferner möglich, daß der Abbau der Aminosäuren je nach Bedarf so geleitet werden kann, daß Glykokoll entsteht. Man könnte z. B. an eine β-Oxydation unter paarweiser Abspaltung von Kohlenstoffatomen denken. Die Aminosäure würde mit dem Karboxyl das Kohlenstoffatom verlieren, das die Aminogruppe trägt:

$$\mathrm{CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH . COOH + H_2O} \longrightarrow$$

$$\mathrm{NH_2}$$

α-Aminokapronsäure

$$\mathrm{CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . OH + CH_2 . COOH}$$

$$\mathrm{NH_2}$$

Butylalkohol Glykokoll.

[1]) *Georg Haas:* Biochem. Zeitschr. 46. 296 (1902).

Ferner hat man daran gedacht, daß die zu kuppelnde Verbindung, z. B. Benzoësäure, sich zunächst mit der Aminogruppe irgend einer Aminosäure verbinden und darauf ihr Abbau erfolgen könnte[1]):

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH(NH . CO . C_6H_5) . COOH + H_2O \longrightarrow$$

Benzoyl-α-aminokapronsäure

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . OH + CH_2(NH . CO . C_6H_5) . COOH$$

Butylalkohol Hippursäure.

Keine dieser Ansichten konnte jedoch bis jetzt durch Versuche gestützt werden. Die Frage nach der Herkunft des größten Teils des Glykokolls ist somit eine noch offene. Nur für einen Teil davon kommen glykokollhaltige Proteine in Betracht.

Schließlich sei daran erinnert, daß Stoffwechselversuche ergeben haben[2]), daß Phenylalanin Tyrosin und die letztere Aminosäure die erstere vertreten kann. Ferner scheint Prolin neu gebildet werden zu können. Es entsteht wahrscheinlich über die α-Pyrrolidonkarbonsäure aus Glutaminsäure. Es scheint auch, daß die verschiedenen Glieder der Sechskohlenstoffreihe[3]), soweit sie Monoaminosäuren sind, für einander eintreten können, doch muß man mit allen Schlußfolgerungen auf diesem Gebiete sehr vorsichtig sein, weil nur sehr langfristige Versuche zu endgültigen Schlüssen berechtigen. Daß Phenylalanin in tierischen Geweben in Tyrosin übergeführt werden kann, haben wir bereits erwähnt.[4]) Es handelt sich somit bei dem Ersatz der erwähnten Eiweißbausteine höchstwahrscheinlich nicht um umfassendere Synthesen, sondern um eine mehr oder weniger direkte Umwandlung bereits vorhandener Aminosäuren.

[1]) *A. Magnus-Levy:* Biochem. Zeitschr. **6**. 523, 541 (1907).
[2]) Vgl. S. 499 ff.
[3]) Vgl. *Emil Abderhalden: Pflügers* Archiv. **195**. 199 (1922).
[4]) Vgl. S. 499 ff.

Vorlesung XXX.

Eiweißstoffe und ihre Bausteine.

14.

Verwendung von Aminosäuren zu Synthesen im Zellstoffwechsel. Ihre Beziehungen zu den Kohlehydraten und den Bausteinen der Fette und der Phosphatide. Stoffwechselprodukte, die in direkten Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren stehen. Eiweißabkömmlinge zusammengesetzter Natur, die in ihrem Aufbau mit keiner der bekannten Eiweißabbaustufen übereinstimmen.

Bei der Besprechung der Bildung von Aminosäuren im Zellstoffwechsel sind wir mehrfach auf Verbindungen gestoßen, die aus solchen und einer zweiten Verbindung bestehen. Es handelte sich stets um eine Synthese zwischen einer bestimmten Aminosäure und einem zweiten Produkte. Wir wollen diese Verbindungen im Zusammenhange aufführen und gleichzeitig der Frage nachgehen, ob von solchen Produkten oder den ihrer Entstehung entsprechenden Vorgängen aus sich Beziehungen zu Verbindungen anderer Körperklassen anbahnen lassen.

Zunächst sei der Synthesen gedacht, an denen Glykokoll beteiligt ist. Beständig erscheinen in der Galle Säuren, die einerseits aus Cholsäure bzw. Desoxycholsäure und andrerseits aus Glykokoll bestehen. Es sind dies die Glykochol- und Glykodesoxycholsäure, besser Cholyl-glyzin und Desoxycholyl-glyzin genannt.[1]) Wir können die Struktur des Cholyl-glyzins durch die folgende Formel zur Darstellung bringen:

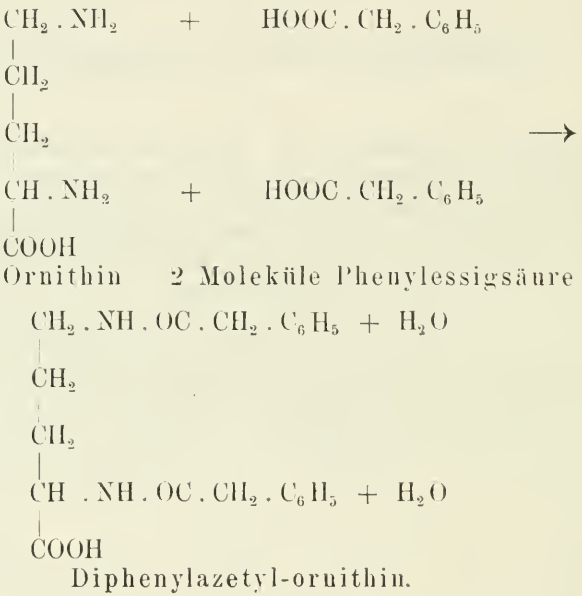
$$\underset{\text{Cholyl-glyzin}}{C_{28}H_{39}O_3 . CO . NH . CH_2 . COOH} + H_2O = \underset{\text{Cholsäure}}{C_{28}H_{39}O_3 . COOH} + \underset{\text{Glykokoll.}}{NH_2 . CH_2 . COOH}$$

Cholyl-glyzin liefert unter Wasseraufnahme seine beiden Anteile. Glykokoll wird auch zur Synthese von Hippursäure verwendet. Ferner sind Verbindungen mit zahlreichen anderen aromatischen Säuren

[1]) Vgl. hierzu Vorlesung XII, S. 230 ff.

bekannt. Es sei z. B. an die Phenazetursäure = Phenylazetyl-glyzin erinnert und an die Paarung der Aminoessigsäure mit körperfremden Verbindungen.[1])

Beim Vogel wird das Glykokoll bei derartigen Synthesen durch das dem Arginin entstammende Ornithin ersetzt. Das erstere wird offenbar zunächst durch Arginase in Harnstoff und in Diaminovaleriansäure = Ornithin zerlegt. Dann folgt die Synthese mit aromatischen Säuren. Die Diaminosäure kann zwei Säurereste mit ihren beiden Aminogruppen binden. Bis jetzt ist die Bildung des Dibenzoyl-ornithins = Ornithursäure und ferner diejenige von Diphenylazetyl-ornithin beobachtet worden. Die letztere Verbindung wurde nach Verfütterung von Phenylessigsäure im Organismus des Huhns gebildet[2]):



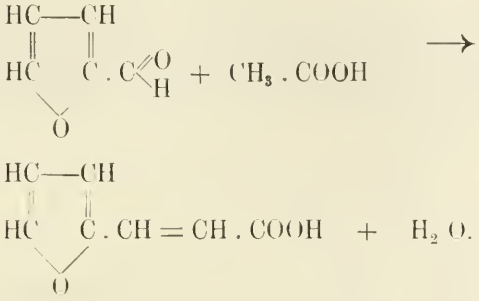
Weitere Verbindungen, die in ihrer Struktur den Glykokoll enthaltenden Gallensäuren entsprechen, stellen die Taurochol- bzw. Taurodesoxycholsäure dar. An Stelle des Glykokolls findet sich das Taurin als Paarling. Seine Entstehung aus Zystin bzw. Zystein haben wir bereits besprochen.[3])

Eine weitere Synthese stellt die Bildung von Merkaptursäuren nach Eingabe von Halogenbenzol dar. Mit diesem vereinigt sich Zystein. Gleichzeitig erfolgt eine weitere Synthese, nämlich die Verknüpfung der Azetylgruppe mit der Aminogruppe des Zysteins. Es treten somit drei Verbindungen zusammen. Die Azetylierung stellt einen ganz entsprechenden Vorgang dar, wie die eben erwähnte Benzoylierung des Glykokolls und des Ornithins. Wir haben einen weiteren Fall von Azetylierung bei der Be-

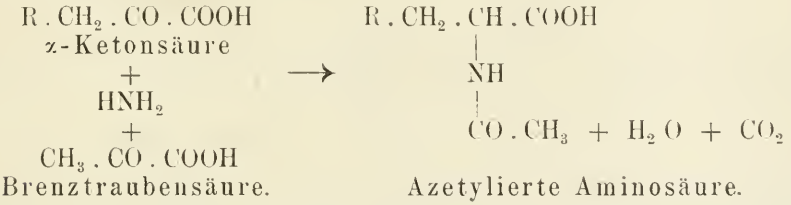
[1]) Vgl. S. 514, 519 ff.
[2]) *G. Totani:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**. 75 (1910).
[3]) Vgl. S. 318.

sprechung der Umwandlung der Phenyl-α-ketobuttersäure = Benzylbrenztraubensäure in Phenyl-α-aminobuttersäure kennen gelernt.[1] Diese Aminosäure erschien nicht in freiem Zustand im Harn, sondern als Azetylverbindung. Endlich ist beobachtet worden, daß Phenylaminoessigsäure beim Durchleiten durch die Leber azetyliert wird.[2]

Besonders interessant wegen der eigenartigen Verwendung der Essigsäure ist die Bildung der Furfuracrylsäure nach Verfütterung von Furfurol an Hunde und Kaninchen[3]:



Es ist noch unentschieden, welche Bedeutung der Einführung der Azetylgruppe zukommt. Auch wissen wir nichts Sicheres darüber, auf welche Art sie gebildet wird. Man vermutet, daß der Brenztraubensäure bei der Azetylierung und gleichzeitigen Aminierung von Ketonsäuren eine Bedeutung zukommt[4]:



Für die Ansicht, daß Brenztraubensäure bei der Azetylierung eine Rolle spielt, spricht der Umstand, daß die Menge der azetylierten Produkte stieg, wenn sie gleichzeitig mit dem zu kuppelnden Produkt verfüttert wurde.[5] Azetessigsäure hatte den gleichen Erfolg.

Es ist möglich, daß bei der Azetylierung schon vorhandener Aminosäuren sich Essigsäure direkt anlagert, es ist jedoch auch denkbar, daß die Azetylierung uns geradezu anzeigt, daß die Bildung einer Ketonsäure erfolgt und dann der umkehrbare Vorgang der Aminierung eingetreten ist.

Eine weitere Synthese ist die Bildung der Uraminosäuren aus Harnstoff und Aminosäuren. Wir haben schon mehrfach festgestellt, daß es immer schwer zu entscheiden ist, ob eine solche Verbindung im Zell-

[1]) Vgl. S. 612 ff.
[2]) *O. Neubauer* und *O. Warburg:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 1 (1910).
[3]) *M. Jaffe* und *R. Cohn:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **20**. 2311 (1887).
[4]) *F. Knoop:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 499 (1910); Biochem. Z. **127**. 200 (1922). — *Alex. Ellinger* und *Marie Hensel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **91**. 21 (1914).
[5]) *Marie Hensel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **93**. 401 (1915).

stoffwechsel entstanden ist, oder sich sekundär bei der Darstellung der Aminosäuren aus harnstoffhaltigen Flüssigkeiten gebildet hat. Die einzige Beobachtung, die für das primäre Vorkommen von Uraminosäuren spricht, ist die Uraminoverbindung des Phenylalanins, die direkt aus dem Harn herauskristallisiert.[1])

Schließlich sei auch noch der Karbaminosäuren gedacht. Sie bilden sich leicht aus Kohlensäure und Aminosäuren. Es ist noch nicht festgestellt, ob derartige Verbindungen im Zellstoffwechsel eine Rolle spielen.[2])

Es seien die bis jetzt besprochenen Synthesen an je einem Beispiel übersichtlich zusammengestellt. Sie haben alle das gemeinsam, daß die Aminosäuren mit der Aminogruppe in Reaktion treten und sich an dieser Stelle ein Rest anlagert.

Anlagerung des Kohlensäurerestes (Bildung von Karbaminosäuren):

$$\begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH_2 + C(=O)(OH)(OH) \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH.\mathbf{COOH} \end{array} + H_2O.$$

Anlagerung des Essigsäurerestes (Azetylierung):

$$\begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH_2 + HOOC.CH_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH.\mathbf{OC.CH_3} \end{array} + H_2O.$$

Anlagerung des Benzoësäurerestes (Benzoylierung):

$$\begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH_2 + HOOC.C_6H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH.\mathbf{OC.C_6H_5} \end{array} + H_2O.$$

Anlagerung des Phenylessigsäurerestes (Phenylazetylierung):

$$\begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH_2 + HOOC.CH_2.C_6H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH.\mathbf{OC.CH_2.C_6H_5} \end{array} + H_2O.$$

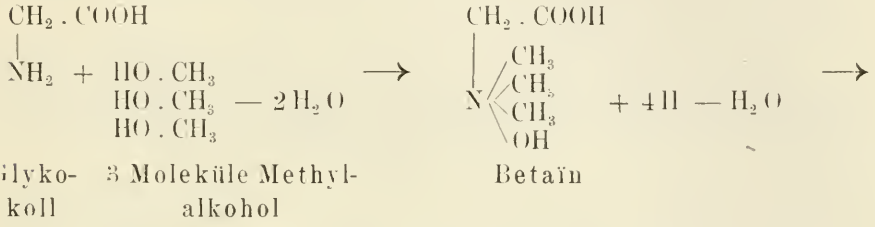
Anlagerung des Harnstoffrestes (Bildung von Uraminosäuren):

$$\begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH_2 + NH_2.CO.NH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R.CH_2.CH.COOH \\ \quad | \\ \quad NH.\mathbf{CO.NH_2} \end{array} + NH_3.$$

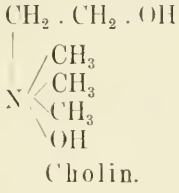
In diesem Zusammenhange sei auch der Methylierung im tierischen Organismus gedacht, obwohl bis jetzt eine solche von Aminosäuren nicht durch die direkte Beobachtung festgestellt werden konnte. Es wäre trotzdem möglich, daß der Stickstoff der Aminogruppe mit Methylgruppen besetzt werden kann. Diese könnten z. B. von intermediär entstandenem

[1]) *H. D. Dakin:* Journ. of biol. Chem. **6**. 235 (1909). — Vgl. auch S. 345, 578.
[2]) Vgl. S. 346.

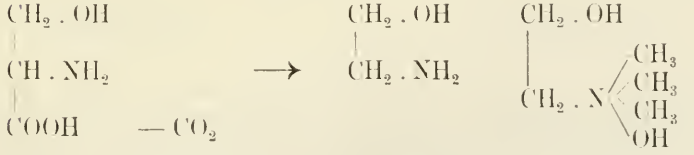
Methylalkohol herstammen. Die Annahme, daß im tierischen Organismus Methylierung von Aminosäuren vorkommen kann, ist deshalb gerechtfertigt, weil er, wie früher erwähnt worden ist,[1]) in manchen Fällen die Bausteine der Phosphatide selbst bilden kann. Zu diesen gehört auch das Cholin. Dieses kann durch vollständige Methylierung von Glykokoll und nachträgliche Reduktion des entstandenen Betaïns gebildet werden. Erwähnt sei, daß auch die Möglichkeit einer Abstammung des Cholins vom Serin besteht.[2]) Dieses könnte zunächst durch Verlust von Kohlensäure in Oxyäthylamin übergehen. Dieses müßte dann methyliert werden. Die folgenden Formeln zeigen die beiden, für den tierischen Organismus in Betracht kommenden Bildungsweisen des Cholins aus Aminosäuren, wobei immer wieder des Umstandes zu gedenken ist, daß jeder einzelne Vorgang umkehrbar sein kann, und so die einzelnen Verbindungen wechselseitig mit einander verknüpft sind.



Glykokoll — 3 Moleküle Methylalkohol — Betaïn



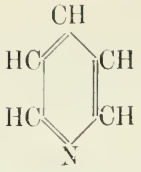
Cholin.



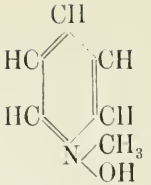
Serin = α-Amino-β-oxy-propionsäure — Oxyäthylamin — Cholin.

Daß der tierische Organismus imstande ist, Methylgruppen an Stickstoff anzulagern, beweisen die folgenden Feststellungen. Tellurige und selenige Säure gehen in Tellur- bzw. Selenmethyl über.[3]) Ferner wird verfüttertes Pyridin in Form von Methylpyridylammoniumhydroxyd im Harn ausgeschieden[4]):

[1]) Vgl. S. 225.
[2]) Vgl. S. 256.
[3]) *Franz Hofmeister:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **33**. 198 (1894).
[4]) *Wilhelm His:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **22**. 253 (1887); **33**. 198 (1894). — *Rudolf Cohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 112 (1894).



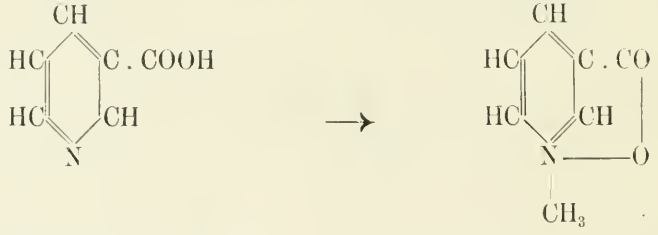
Pyridin



Methyl-pyridyl-ammonium-hydroxyd.

Interessanterweise vermögen nicht alle Tiere diese Synthese zu vollziehen.[1]) Das Vorkommen der erwähnten Verbindung im Harn des Menschen dürfte auf zugeführtes Pyridin zurückzuführen sein, das im Tabak und im Kaffee und Tee enthalten ist.[2]) Auch das aus Pferdeharn gewonnene 4-Methyl-pyridin[3]) dürfte der Nahrung entstammen bzw. Pyridin entsprechen, das im Tierkörper methyliert worden ist.

Ferner ist beobachtet worden, daß nach Verfütterung von Nikotinsäure im Harn Trigonellin auftritt.[4]) Wir sind dieser Verbindung bereits begegnet, als wir jene im Pflanzenreich vorkommenden Betaïne besprachen, die sich auf bestimmte Aminosäuren zurückführen lassen[5]):



Nikotinsäure = β-Pyridin-karbonsäure

Betaïn der Nikotinsäure = Trigonellin.

Wichtig ist endlich die Beobachtung, daß im Harn von Hunden nach Phosphorvergiftung γ-Trimethyl-aminobuttersäure = γ-Butyrobetaïn[6]) auftritt.[7]) Diese Verbindung geht wahrscheinlich aus Glutaminsäure hervor, wie die folgenden Formeln zeigen:

[1]) *Emil Abderhalden* und *Carl Brahm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 133 (1909). — *Emil Abderhalden, Carl Brahm* und *Alfred Schittenhelm:* Ebenda. **59**. 32 (1909). — *Z. Hoshiai:* Ebenda. **62**. 118 (1909). — *G. Totani* und *Z. Hoshiai:* Ebenda. **68**. 83 (1910). — *M. Tomita:* Biochem. Zeitschr. **116**. 48, 55 (1921).

[2]) Vgl. z. B. *F. Kutscher* und *A. Lohmann:* Zeitschr. f. Untersuchung von Nahrungs- und Genußmitteln. **13**. 177 (1907).

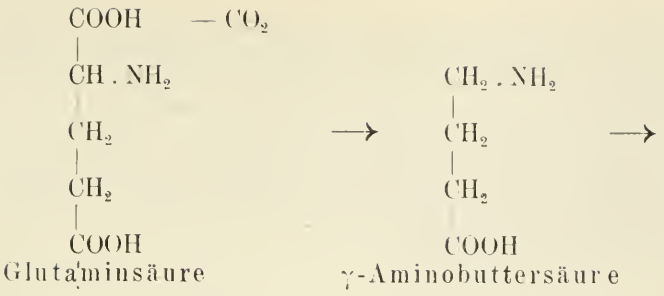
[3]) *W. Achelis* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **52**. 91 (1907).

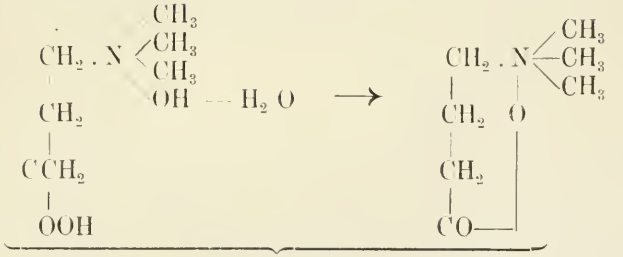
[4]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. Biol. **59**. 17 (1912).

[5]) Vgl. S. 442.

[6]) Vgl. *R. Willstätter:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 617 (1902).

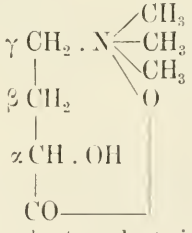
[7]) *K. Takeda: Pflügers* Archiv. **135**. 365 (1910).





γ-Butyro-betain.

Im Muskelextrakt ist eine Verbindung beobachtet worden, die einem γ-Trimethylamino-α-oxybuttersäure-anhydrid[1]) = Oxybutyrobetain entspricht[2]) und vielleicht durch Oxydation aus γ-Butyrobetain entsteht. Sie ist Karnitin genannt worden.[3])



Oxy-butyrobetain.

Es ist nach diesem Befunde wohl möglich, daß das γ-Butyrobetain einem Stoffwechselprodukt entspricht, das auch unter normalen Verhältnissen gebildet wird, und nur infolge der Störung des Stoffwechsels nach Phosphorvergiftung in Erscheinung tritt. Aus Hunde- und Pferdefleisch ist eine Substanz, Myokynin genannt, gewonnen worden, die wahrscheinlich ein Hexamethyl-ornithin darstellt.[4])

---

[1]) Früher wurde Karnitin für ein γ-Trimethyl-β-oxybutyrobetain gehalten.

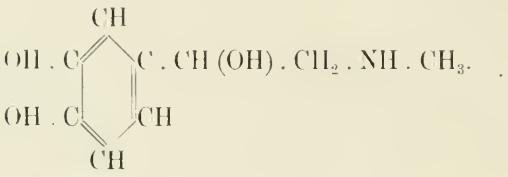
[2]) Vgl. S. 453 und *R. Engeland* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 281 (1910). — Vgl. auch *W. Gulewitsch* und *R. Krimberg:* Ebenda. **45**. 326 (1905). — *R. Krimberg:* Ebenda. **48**. 412 (1906); **49**. 89 (1906); **50**. 361 (1906/07); **53**. 514 (1907); ferner *R. Engeland:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 2705 (1910); **54**. 2208 (1921).

[3]) Das von *Kutscher,* Physiol. Zbl. **19**. 504 (1905), beschriebene Novain ist nach *Krimberg* und *Engeland* (vgl. Zitat [2]) identisch mit Karnitin.

[4]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 273 (1910).

Einstweilen verfügen wir noch über keine eindeutigen Ergebnisse für die Annahme, daß Methylierungen im tierischen Organismus unter normalen Verhältnissen eine große Rolle spielen. Die Beobachtung, daß methylierte Produkte nur schwer angegriffen werden, spricht eher dagegen.[1])

Sehr wahrscheinlich verdankt das Adrenalin, auch Suprarenin genannt, ebenfalls der Methylierung einer ohne Zweifel aus einer aromatischen Aminosäure hervorgegangenen Verbindung seine Entstehung. Es kommt ihm die folgende Struktur zu:[2, 3])



Adrenalin = 3, 4-Dioxyphenyl-methylaminäthanol.

Das Adrenalin wird vom Mark der Nebennieren gebildet. Es wirkt auf alle Organe, die vom N. sympathicus innerviert werden. 0·000001 *g* dieser Verbindung pro Kilogramm Körpergewicht bewirken noch deutliche Erhöhung des Blutdruckes. Sie wird durch Zusammenziehung der Blutgefäßemuskulatur bewirkt. Adrenalin wirkt für manche Drüsenzellen als Reiz. Es sei auch daran erinnert, daß es bei Zufuhr größerer Mengen davon zur Hyperglukämie mit nachfolgender Glukosurie kommt.[4]) Sehr interessant ist die Beobachtung, daß das in der Natur vorkommende linksdrehende Adrenalin[5]) wirksamer ist als die synthetisch gewonnene Razemform (dl-Adrenalin). Die vergleichende Untersuchung des l- und d-Adrenalins brachte bald die Aufklärung dieser Erscheinung. Die in der Natur nicht vorkommende d-Komponente ist nämlich im vollständig reinen Zustande

---

[1]) Vgl. dazu *Ackermann* und *F. Kutscher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 268 (1910). — *Andrlik, Velich* und *Stanek:* Zentralbl. f. Physiol. **16**. 452 (1911). — *Arndt Kohlrausch:* Zentralbl. f. Physiol. **23**. 143 (1909); Zeitschr. f. Biol. **57**. 273 (1911). — *E. Schulze* und *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**. 81 (1910). — *E. Friedmann:* Hofmeisters Beitr. **11**. 158, 177, 194 (1908).

[2]) Vgl. die Synthese bei *Stolz:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 4149 (1904). — *E. Friedmann:* Hofmeisters Beitr. **6**. 92 (1904); **8**. 94 (1906).

[3]) Vgl. über seine Entdeckung und Isolierung: *Vulpian:* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **43**. 663 (1856). — *G. Oliver* und *E. A. Schäfer:* Journ. of Physiol. **16**. Proceed. of the physiol. Soc. 1 (1904); **17**. Proceed. IX (1894/95). — *O. v. Fürth:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 142 (1898); **26**. 15 (1898/99); **29**. 105 (1900); Hofmeisters Beitr. **1**. 243 (1901). — *J. Abel* und *Crawford:* John Hopkins Hosp. Bull. Nr. 76. Juli (1897). — *J. Abel:* Ebenda. Nr. 90 und 91 (1898); Amer. Journ. of Physiol. 1. März 1899; Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 318 (1899); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 1839 (1903). — *J. Takamine:* Amer. Journ. of Pharmacy. **73**. November (1901). — *H. Pauly:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2944 (1903). — *Emil Abderhalden* und *Peter Bergell:* Ebenda. **37**. 2022 (1904). — Vgl. auch *Albert Crawford:* The use of suprarenal glands in the physiological testing of drug plants. Washington. Government printing office 1907.

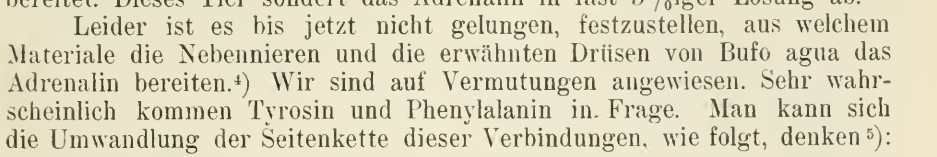
[4]) Vgl. S. 158 ff.

[5]) F. 212° $[\alpha]_{20^0}^{D} = -51^0$ in salzsaurer Lösung. [*E. Abderhalden* und *Markus Guggenheim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **57**. 329 (1908). — *Franz Flächer:* Ebenda. **58**. 918 (1908).]

im Vergleich zur Wirkung der l-Form viel weniger wirksam[1]), ja bei der Einwirkung auf manche Gewebe ganz unwirksam.[2])

Das Adrenalin wird nicht nur in der Nebenniere gebildet. *Abel*[3]) hat die interessante Beobachtung gemacht, daß die in Jamaika vorkommende Kröte Bufo agua es in großen Mengen in den sogenannten Parotisdrüsen bereitet. Dieses Tier sondert das Adrenalin in fast 5%iger Lösung ab.

Leider ist es bis jetzt nicht gelungen, festzustellen, aus welchem Materiale die Nebennieren und die erwähnten Drüsen von Bufo agua das Adrenalin bereiten.[4]) Wir sind auf Vermutungen angewiesen. Sehr wahrscheinlich kommen Tyrosin und Phenylalanin in Frage. Man kann sich die Umwandlung der Seitenkette dieser Verbindungen, wie folgt, denken[5]):



Es würde somit in bekannter Art zunächst durch Kohlensäureabspaltung z. B. aus Tyrosin p-Oxyphenyläthylamin entstehen. Dann folgt Oxydation am β-Kohlenstoffatom — sie kann natürlich auch vorausgehen —, und schließlich wird die NH_2-Gruppe durch eine Methylgruppe besetzt. Gleichzeitig müssen in 3, 4-Stellung des Benzolkernes OH-Gruppen eintreten.

Das Adrenalin läßt sich durch zahlreiche Farbreaktionen feststellen. Seine saure Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid prachtvoll grün. Diese Farbe geht auf Zusatz von Alkali in Karminrot über. Zur Feststellung der Anwesenheit von Adrenalin sind auch biologische Methoden ausgearbeitet worden. Bringt man z. B. eine ganz verdünnte Lösung davon auf das Auge z. B. eines Frosches, dann tritt bald Erweiterung der Pupille ein. Oder man läßt die Lösung auf Blutgefäße wirken und verfolgt ihre Verengerung direkt oder indirekt dadurch, daß man die Menge des in der Zeiteinheit ausfließenden Blutes bestimmt. Erfolgt Zusammenziehung der Blutgefäße, dann nimmt sie ab. Adrenalin wird als Polyphenol leicht verändert. Seine zunächst farblosen Lösungen beginnen sich besonders bei alkalischer Reaktion bald zu färben. Es tritt zunächst Rotfärbung auf. Schließlich entstehen braune bis fast schwarze Färbungen, die zum Teil Produkten entsprechen, die in Wasser schwer oder ganz unlöslich sind. Beim Studium der Wirkung von Adrenalin auf den tierischen Organismus

---

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Ernst Gellhorn: Pflüger*s Archiv. **196**. 607 (1922).

[2]) Vgl. hierzu *Arthur Cushny:* The Journ. of Physiol. **37**. 130 (1908). — *Emil Abderhalden* und *Franz Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **58**. 185 (1908). — *E. Abderhalden* und *Friedrich Thies:* Ebenda. **59**. 22 (1909). — *E. Abderhalden* und *Slaru:* Ebenda. **59**. 129 (1909). — *E. Abderhalden* und *Karl Kautzsch:* Ebenda. **61**. 119 (1909). — *E. Abderhalden, Karl Kautzsch* und *Franz Müller:* Ebenda. **62**. 404 (1909). — *Watermann:* Ebenda. **63**. 4 (1909).

[3]) *J. J. Abel* und *D. J. Macht:* Journ. of pharm. and experim. therap. **3**. 319 (1912).

[4]) Eigene Versuche, die Menge des von Bufo agua hervorgebrachten Adrenalins durch subkutane Zufuhr von Phenylalanin und Tyrosin zu beeinflussen, ergaben kein eindeutiges Resultat, auch dann nicht, wenn die erwähnten Aminosäuren in die sogenannte Parotisdrüse direkt eingespritzt wurden.

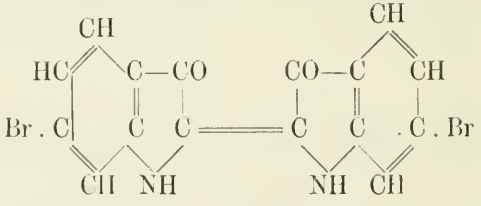
[5]) Vgl. hierzu auch *E. Friedmann: Hofmeister*s Beitr. **8**. 95 (1906).

bzw. auf bestimmte Organe wird man sich die Frage vorlegen müssen, ob unverändertes Adrenalin bestimmte Erscheinungen hervorruft oder aber, ob sie aus ihm hervorgehenden Umwandlungsprodukten zukommen.

Wir werden bei der Besprechung der Funktion der Nebennieren erfahren, welche Bedeutung dieser so wirksamen Substanz im Haushalt des Organismus zukommt. Hier wollen wir uns mit der Feststellung begnügen, daß bestimmte Zellen des tierischen Organismus imstande sind, derartige Substanzen zu bereiten und an die Blutbahn abzugeben. Wir wissen bestimmt, daß noch viele Zellarten Stoffe bilden, die dazu bestimmt sind, in anderen Organen eine bedeutsame Rolle zu spielen. Leider kennen wir sie noch nicht genau. Beobachtungen an der Hypophyse[1]) sprechen dafür, daß Amine in Betracht kommen. Man dachte an das Imidazolyl-äthylamin, doch sprechen die Eigenschaften der isolierten Produkte dagegen.[2]) Daß p-Oxyphenyl-äthylamin im Sekret der Speicheldrüsen der Kephalopoden vorkommt und dieses ihm seine Wirkung verdankt, haben wir schon erwähnt.[3]) Es unterliegt keinem Zweifel, daß man noch manche Beziehungen von Aminosäuren zu Sekret- und Inkretstoffen finden wird. Vor allem wird man dem Tryptophan erhöhte Beachtung schenken müssen.

Als ein interessantes Derivat des Tryptophans hat sich der Purpurfarbstoff ergeben. Er ist im Sekret der Hypobranchialdrüse der Purpurschnecken enthalten. Dieses nimmt bei Belichtung eine prachtvolle rotviolette Färbung an. Der Farbstoff hat die Konstitution eines 6, 6-Dibromindigo.[4])

Die nahe Verwandtschaft dieser Verbindung mit dem Tryptophan ergibt sich ohne weiteres aus seiner Formel und der früheren Feststellung über die Bildung des Indigos im Harn durch Oxydation von Indoxyl:[5])



Wir haben mit der Feststellung der nahen Beziehungen bestimmter Inkretstoffe zu Aminosäuren und der Erörterung der Umwandlung des Glykokolls in Cholin bereits Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß die Aminosäuren außer als Bausteine des Eiweißes im tierischen Organismus noch andere Aufgaben zu erfüllen haben. Es wird dies ganz besonders klar, wenn wir der Beziehungen der Aminosäuren zu den Kohlehydraten gedenken. Wir brauchen hier nicht mehr auf deren Art einzugehen.[6]) Wir haben sie schon wiederholt erörtert und gesehen, daß zwar

[1]) Vgl. u. a. *Hermann Fühner:* Therap. Monatsh. März 1913.
[2]) *Markus Guggenheim:* Biochem. Zeitschr. **65**. 189 (1914).
[3]) Vgl. S. 599.
[4]) *P. Friedländer:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **42**. 765 (1909); Monatsh. f. Chem. **30**. 247 (1909); Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **55**. 1655 (1922).
[5]) Vgl. S. 516.
[6]) Vgl. hierzu S. 135 ff.

nicht alle Aminosäuren Bausteine zur Bildung von Glukose liefern können, doch wird der größere Teil davon in diese übergeführt. Ob auch Beziehungen zu den höheren Fettsäuren bestehen, wissen wir zurzeit noch nicht. Glyzerin kann leicht aus Alanin und Serin hervorgehen und ferner aus allen Aminosäuren, die zu einer Dreikohlenstoffkette abgebaut werden können. Niedere Fettsäuren treten sicher unter den Abbaustufen der Aminosäuren auf.

Wir wenden uns nun zu den wichtigsten jener Stoffwechselprodukte, die ihrer ganzen Konstitution nach Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren aufweisen, für die jedoch ein eindeutiger Beweis für ihre Zugehörigkeit zu solchen noch nicht erbracht ist. Zunächst sei Verbindungen

gedacht, die Beziehungen zum Guanidin, $C(=NH)(NH_2)_2$, haben.

Aus Harn sind Monomethyl-[1]), $C(=NH)(NH_2)(NH.CH_3)$, und asymmetrisches Dimethylguanidin[2]), $C(=NH)(NH_2)(N.(CH_3)_2)$, isoliert worden. Die erstere Verbindung ist nach Phosphorvergiftung und ferner bei verbrühten Tieren in größerer Menge im Harn beobachtet worden.[3]) Beide scheinen in geringen Mengen immer in diesem vorzukommen. Methylguanidin findet sich auch im frischen Muskel.[4]) Es ist bis jetzt nicht geglückt, die Herkunft der beiden Methylguanidine aufzuklären. Man könnte daran denken, daß sie mit dem Arginin in Zusammenhang stehen. Diese Aminosäure ist eine α-Amino-δ-guanidino-valeriansäure:

$$\underbrace{C(=NH)(NH_2)(NH.)}_{\text{Guanidingruppe}}CH_2.CH_2.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH.$$

Würde eine Spaltung dieser Aminosäure an der durch die punktierte Linie bezeichneten Stelle eintreten, dann würden Guanidin und α-Aminovaleriansäure, bzw. wenn eine Hydrolyse eintreten würde, eine α-Amino-δ-oxyvaleriansäure entstehen:

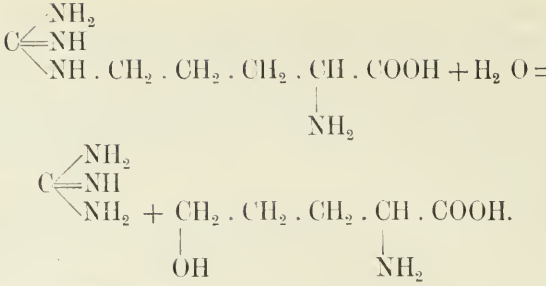
---

[1]) *W. Achelis:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **50**. 10 (1907). — *F. Kutscher* und *A. Lohmann:* **49**. 81 (1906). — *R. Engeland:* Ebenda. **57**. 49 (1908). — *Arthur James Ewins* [Biochem. Journ. **10**. 103 (1917)] macht darauf aufmerksam, daß Methylguanidin aus Kreatin entstehen kann, wenn man zu seinem Nachweis die Silbermethode anwendet.

[2]) *K. Takeda: Pflügers* Archiv. **115**. 385 (1910). — *M. Heyde:* Zentralbl. f. Physiol. **25**. 441 (1911).

[3]) *R. Engeland:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **57**. 49 (1908).

[4]) *R. Krimberg:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 412 (1906). — Vgl. auch *Wl. Gulewitsch:* Ebenda. **47**. 475 (1906). — *J. Smorodinzew:* Ebenda. **80**. 218 (1912); **87**. 12 (1913).



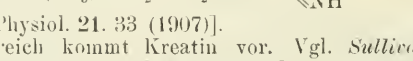
Vorläufig fehlt für eine solche Annahme jede experimentelle Grundlage.[1])

Zwei weitere, unter sich in engem Zusammenhang stehende Guanidinderivate sind das Kreatin und sein Anhydrid, das Kreatinin. Sie haben die folgende Konstitution:

Kreatin Kreatinin.

Das Kreatin, das von *Chevreul* in der Fleischbrühe entdeckt worden ist, ist im tierischen Organismus[2]), von allen Geweben in den Skelettmuskeln in größter Menge (etwa 0·35—0·40 *g*)[3]) enthalten. In kleineren Mengen ist es in allen Organen[4]) und auch im Blutplasma[5]) aufgefunden worden. Im Harn kommt es unter normalen Verhältnissen meist nur in geringer Menge vor.[6]) An seiner Stelle findet man sein Anhydrid, das

[1]) Erwähnt sei, daß aus Fleischextrakt und aus Harn von *Kutscher* mehrere Verbindungen isoliert worden sind, die mit dem Guanidin in Zusammenhang stehen. Ihre Struktur ist jedoch nicht eindeutig aufgeklärt, und in vielen Fällen läßt sich nicht entscheiden, ob die isolierten Verbindungen einheitlich waren. So beschreibt er z. B. einen Körper der Struktur:



als Vitiatin [Zentralbl. f. Physiol. **21**. 33 (1907)].

[2]) Auch im Pflanzenreich kommt Kreatin vor. Vgl. *Sullivan:* Journ. of the Americ. Chem. Soc. **33**. 2035 (1911). — *Schrey:* Ebenda. **34**. 99 (1912). — *Antonoff:* Zeitschr. f. Bakteriol. I. Abteilung. **43**. 209 (1907).

[3]) *Städeler:* Jahresber. d. Chemie. 543 (1857). — *J. C. Beker:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 21 (1913).

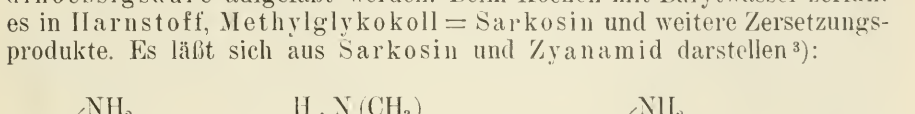
[4]) *Ph. Shaffer:* Journ. of biol. Chem. **18**. 525 (1914). — *V. C. Myers* und *M. S. Fine:* Ebenda. **14**. 29 (1914).

[5]) Vgl. z. B. *J. Liebig: Liebigs* Annalen. **62**. 257, 282 (1847). — *Gregory:* Ebenda. **64**. 100 (1847). — *Schlossberger:* Ebenda. **66**. 80 (1848). — *Prize:* Ebenda. **76**. 362 (1850). — *C. J. C. van Hoogenhuyze* und *H. Verploegh:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**. 433 (1905). — *J. F. Lyman:* Journ. of biol. Chem. **5**. 125 (1908). — *J. C. Beker:* Zeitschrift f. physiol. Chem. **87**. 21 (1913). — Vgl. u. a. *Joh. Feigl:* Biochem. Zeitschr. **81**. 14 (1917). Er findet im Blute als höchsten Normalgehalt 2·0 *mg* Kreatinin und 5 bis 10 *mg* Kreatin in 100 cm^3 davon. Bei Kindern ist der Gehalt geringer. (*Joh. Feigl:* Biochemische Zeitschr. **84**. 264 (1917). — Vgl. ferner *W. C. Rose, J. St. Dimmitt* und *H. L. Bartlett:* Journ. of biol. Chem. **34**. 601 (1918). — *O. Riesser:* Z. f. physiol. Chem. **120**. 189 (1922).

[6]) Vgl. *E. P. Cathcart:* Journ. of Physiol. **39**. 811 (1908). — *Shaffer:* Americ. Journ. of Physiol. **23**. 1 (1908). — *Noël Paton:* Journ. of Physiol. **39**. 485 (1910).

Kreatinin. Es wird sicher im Organismus aus Kreatin gebildet[1]) und zwar ist die vorhandene Reaktion für seine Entstehung maßgebend. Bei saurer Reaktion geht Kreatin vollständig in Kreatinin über. Bei alkalischer Reaktion vollzieht sich der umgekehrte Vorgang, jedoch unvollständig.[2])

Das Kreatin kann seiner Struktur nach als eine α-Methylguanidinoessigsäure aufgefaßt werden. Beim Kochen mit Barytwasser zerfällt es in Harnstoff, Methylglykokoll = Sarkosin und weitere Zersetzungsprodukte. Es läßt sich aus Sarkosin und Zyanamid darstellen[3]):



Zyanamid[4]) Sarkosin = Methylglykokoll. Kreatin.

Es ist trotz aller Bemühungen bis jetzt nicht gelungen, die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins vollständig aufzuklären. Früher nahm man an, daß beide Verbindungen in direkten Beziehungen zu dem mit der Nahrung aufgenommenen Kreatin und Kreatinin stehen. Auch die Milch enthält Kreatin. Eine andere Quelle sollte für beide Verbindungen nicht in Frage kommen. Als wesentlichstes Resultat der jüngsten Forschungen über die Herkunft des Kreatins ist die Feststellung zu bezeichnen, daß es in den Geweben aus anderer Quelle als aus zugeführtem Kreatin und seinem Anhydrid gebildet werden kann. Auch dann, wenn keine Nahrung aufgenommen wird, kommt es zur Ausscheidung von Kreatin bzw. von Kreatinin.[5]) Die Menge des im Harn zur Ausscheidung gelangenden Kreatinins ist für jedes Individuum auffallend konstant[6]), wenn man das mit der Nahrung zugeführte Kreatin und Kreatinin bei der Beurteilung des im Harn erscheinenden Kreatinins in Betracht zieht bzw. die Bestimmungen bei hungernden Individuen ausführt. Pro Kilogramm Körpergewicht werden ungefähr 19—30 *mg* Kreatinin in 24 Stunden ausgeschieden. Sehr unsicher ist immer noch, ob in den Geweben Kreatin bzw. Kreatinin zum Abbau

[1]) *C. A. Pekelharing* und *C. J. C. van Hoogenhuyze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 395 (1910). — *Viktor C. Myers* und *Morris S. Fine:* Journ. of biol. Chemie. **21**. 383 (1915).

[2]) Vgl. *A. Hahn* und *Georg Barkan:* Zeitschr. f. Biol. **72**. 25, 305 (1920).

[3]) *J. Volhard:* Sitzungsber. d. Münchener Akad. II. 472 (1868). — *Adolf Strecker:* Jahresber. über d. Fortschritte der Chemie. 686 (1868); Zeitschr. f. Chemie. 318 (1869).

[4]) Vgl. zur Konstitutionsfrage *Emile Colson:* Journ. Chem. Soc. **111**. 554 (1917).

[5]) Vgl. u. a. *C. Voit:* Zeitschr. f. Biol. **4**. 77 (1868). — *G. Meissner:* Zeitschr. f. rat. Medizin. **31** (3). 174 (1868). — *O. Folin:* Festschrift f. *Olaf Hammarsten:* Upsala. 1906. — *K. Otto af Klercker:* Biochem. Zeitschr. **3**. 45 (1907). — *E. P. Catheart:* Ebenda. **6**. 130 (1907). — *J. B. Benedict* und *A. R. Diefendorf:* Americ. Journ. of Physiol. **18**. 362 (1907). — *J. B. Leathes:* Journ. of Physiol. **35**. 205 (1907). — *C. J. C. van Hoogenhuyze* und *H. Verploegh:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **57**. 161 (1908). — *Philip Shaffer:* Americ. Journ. of Physiol. **23**. 1 (1908). — *E. Mellanby:* Journ. of Physiol. **36**. 447 (1908). — Vgl. auch *William C. Rose, F. W. Dimmitt* und *Paul N. Cleatham:* Journ. of biol. Chem. **26**. 339, 345 (1916).

[6]) *O. Folin:* Americ. Journ. of Physiol. **13**. 84 (1905). — *Olivier E. Closson:* Americ. Journ. of Physiol. **16**. 252 (1906). — *Francis Gano Benedict* und *Victor Caryl Myers:* Ebenda. **18**. 377 (1907). — *C. J. C. van Hoogenhuyze* und *H. Verploegh:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **57**. 161 (1908); **59**. 101 (1909).

kommt. Die Angabe, wonach die Leber diese Verbindungen zerlegen soll[1]), wird bezweifelt.[2]) Bestimmt festgestellt ist, daß im Darmkanal Kreatin durch Bakterien abgebaut werden kann.

Durch zahlreiche Untersuchungen ist festgestellt worden, daß die Bildung des Kreatins mit dem allgemeinen Eiweißstoffwechsel nicht in direktem Zusammenhang steht. Exakte Bestimmungen des Kreatin- und Kreatiningehaltes des Harnes zeigten, daß sich zwischen diesen Verbindungen und dem Stickstoffgehalt des Harnes keine direkten Beziehungen finden. Dagegen glaubten manche Forscher aus verschiedenen Beobachtungen den Schluß ziehen zu dürfen, daß das Kreatin jenem Eiweiß entstammt, das in den Zellen zum Abbau kommt und vorher Zelleiweiß gewesen ist.[3]) Vom Darme aus resorbierte Aminosäuren würden somit nach dieser Annahme nicht direkt zur Bildung von Kreatin Verwendung finden können. Es liegen jedoch keine eindeutigen Beweise für die Annahme eines solchen Ablaufs des Kreatinstoffwechsels vor. Er würde voraussetzen, daß der Abbau der eigentlichen Zellproteine zu anderen Produkten führt, als wenn z. B. Umsatzeiweiß zur Zerlegung kommt, oder aber es müßten am Aufbau bestimmter Gewebsproteine Atomkomplexe beteiligt sein, die bei ihrem Abbau zu Kreatin führen. In der Tat liegen Beobachtungen vor, wonach in den Muskelzellen kolloide Verbindungen sich finden sollen, aus denen sich Kreatin abspalten läßt.[4]) Diese sollen bei der Muskelarbeit zerfallen. Vielfach wird die Meinung vertreten, daß das Kreatin ein typisches Stoffwechselprodukt der Muskelzellen sei.[5]) Man hat auch die Vermutung ausgesprochen, daß es in irgend einer Weise die Muskelkontraktion beeinflusse. Es liegen jedoch keine eindeutigen Ergebnisse für eine solche Annahme vor.[6]) Manche Forscher sind der Ansicht, daß das Kreatin

[1]) *R. Gottlieb* und *R. Stangassinger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **52**. 1 (1907); **55**. 322 (1908). — *R. Stangassinger:* Ebenda. **55**. 295 (1908). — *A. Rothmann:* Ebenda. **57**. 131 (1908). — *E. Mellanby:* Journ. of Physiol. **36**. 447 (1908). — *C. A. Pekelharing* und *C. J. C. van Hoogenhuyze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 395 (1910). — Vgl. dazu auch *J. C. Beker:* Ebenda **87**. 21 (1913). — *Frank P. Underhill [E. J. Baumann, L. Jean Bogert]* (Journ. of biol. Chem. **27**. 127, 141, 147, 151, 161) will einen engen Zusammenhang der Kreatinausscheidung und der sog. „Azidosis" gefunden haben. Nach Alkalizufuhr nahm die Kreatinmenge im Harn ab, um schließlich ganz zu verschwinden. *W. Denis* und *A. S. Minot* [J. of biol. Chem. **37**. 245 (1919)] bestreiten die erwähnten Beobachtungen.

[2]) Vgl. u. a. *E. London* und *Bojarski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 465 (1909). — *O. Folin* und *W. Denis:* Journ. of biol. Chem. **12**. 141 (1912).

[3]) *L. B. Mendel:* Science. N. F. **29**. 584 (1909). — *L. B. Mendel* und *W. C. Rose:* Journ. of biol. Chem. **10**. 249 (1911). — Vgl. auch *Steenbock* und *Gross:* Journ. of. biol. Chem. **36**. 265 (1918). — *William C. Rose, J. St. Dimmitt* und *H. L. Bartlett:* Journ. of biol. Chem. **34**. 601 (1918).

[4]) *R. Gottlieb* und *R. Stangassinger:* l. c. Diese Seite, Zitat [1]).

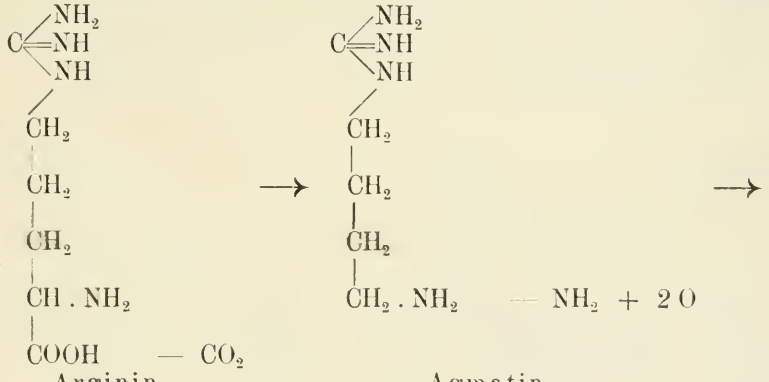
[5]) Vgl. *R. H. Hahn: Pflügers* Arch. **177** (1919). — *Max Bürger:* Zeitschr. f. d. gesamte experim. Med. **9**. 262 (1819).

[6]) Vgl. u. a. *A. Gregor:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**. 98 (1900). — *S. Weber:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **58**. 93 (1908). — *E. Mellanby:* Journ. of Physiol. **36**. 447 (1908). — *Ph. A. Shaffer:* Americ. Journ. of Physiol. **23**. 1 (1908). — *C. A. Pekelharing* und *van Hoogenhuyze:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**. 262 (1908). — *O. v. Fürth* und *Karl Schwarz:* Ebenda. **30**. 413 (1910). — *C. A. Pekelharing:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**. 207 (1911). — *V. Scaffidi:* Biochem. Zeitschr. **50**. 402 (1913). — Vgl. ferner *Victor C. Myers* und *Morris S. Fine:* Journ. of. biol. Chem. **14**. 9 (1913); **15**. 183, 305 (1913); **16**. 169 (1913). — Vgl. auch *Otto Folin* und *W. Denis:* Journ. of biol. Chem. **17**. 493 (1914). — *O. Riesser:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 145 (1913); Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **80**. 183 (1916). — Vgl. auch *J. G. D. de Barenne* und *D. G. C. Terraert: Pflügers* Arch. f. d. ges. Physiol. **195**. 370 (1922).

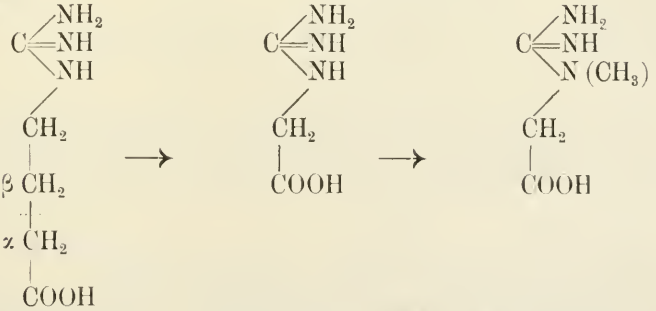
Einfluß auf den Tonus der Muskeln habe. Gewiß nicht ohne Bedeutung ist der Umstand, daß der Kreatingehalt der Muskeln um so größer ist, je reicher sie an quergestreiften Fibrillen sind und je rascher der Verlauf ihrer Kontraktion ist. In gleichnamigen Muskeln ist der Kreatingehalt innerhalb ein und derselben Tierart unter normalen Verhältnissen innerhalb enger Grenzen ein auffallend konstanter.[1])

Da wir weder wissen, aus welchen Verbindungen Kreatin entsteht, und was aus dem Teil von ihm in den Geweben wird, der zum Abbau kommt, so können wir zurzeit auch nicht erwarten, einen klaren Einblick in den Kreatin- bzw. Kreatininstoffwechsel zu erhalten. Es sind noch zu viele Vorfragen von grundlegender Bedeutung zu lösen. Es ist bei dem jetzigen Stand der ganzen Forschung auf diesem Gebiet richtiger, die großen Lücken, die noch vorhanden sind, klar hervorzuheben, als sie durch bestimmte Vorstellungen rein hypothetischer Art zu überbrücken. Wir wollen uns nur noch die Frage vorlegen, welche Aminosäuren als Ausgangsmaterial für die Bildung des Kreatins in Frage kommen könnten und ferner, was für Verbindungen bei seinem Abbau zu erwarten sind.

Zunächst könnte man daran denken, daß das Kreatin mit dem Arginin in Zusammenhang steht und aus diesem durch die übliche Art des Abbaues von Aminosäuren hervorgeht:



Arginin Agmatin



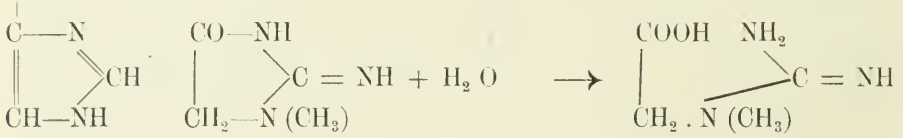
γ-Guanidino-buttersäure — Guanidino-essigsäure = Glykozyamin — Methyl-guanidino-essigsäure = Kreatin.

[1]) *O. Riesser:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **120**. 189 (1922).

Diese Art des Abbaus des Arginins ist bis jetzt nicht festgestellt. Wir kennen einstweilen nur diejenige über Ornithin und Harnstoff durch die Arginase.[1]) Bei dieser Zerlegung des Arginins kann selbstverständlich nicht an eine direkte Beziehung dieser Aminosäure zum Kreatin gedacht werden. Es ist jedoch ganz gut möglich, daß in bestimmten Zellen oder auch allgemein unter ganz bestimmten Bedingungen der Abbau des Arginins auf die oben beschriebene oder eine ähnliche Art verläuft. Dadurch würde erklärt, weshalb die Bildung des Kreatins von der Menge des zugeführten Arginins nicht ohne weiteres abhängig ist. Da nun die Leber jenes Organ ist, das Arginase enthält, so wird es verständlich, weshalb es so schwer ist, durch Fütterungsversuche mit Arginin den Beweis zu führen, daß diese Aminosäure die Muttersubstanz des Kreatins ist. Neuere Versuche machen diese Beziehung wahrscheinlich.[2]) Selbst in der Leber scheint eine Kreatinbildung stattzufinden.[3]) Von Interesse ist in dieser Hinsicht auch die Beobachtung, daß bei den Insekten und Krustazeen Arginin vorkommt, dagegen Kreatin ganz fehlt. Melolontha vulgaris enthält freies d-Arginin.[4])

Jaffé hat sich die Frage vorgelegt, ob Glykozyamin = Guanidinoessigsäure in Kreatin übergehen kann.[5]) Die Ergebnisse der Versuche verschiedener Forscher stimmen nicht überein. Die Frage ist somit noch eine offene.[6])

Eine weitere Aminosäure, die gewisse Beziehungen zum Kreatin bzw. Kreatinin erkennen läßt, ist das Histidin:



Histidin = β-Imidazolyl-α-aminopropionsäure

Kreatinin

Kreatin.

Der Imidazolring des Histidins könnte, wie die vorstehenden Formeln zeigen, das Ausgangsmaterial zur Bildung des Kreatins bilden. Erwähnt sei, daß in diesem Fall auch die Purinbasen als Quelle für Kreatinin in

[1]) Vgl. S. 320.

[2]) Vgl. hierzu: *W. H. Thompson:* J. of Physiol. **51**. 111, 347 (1917). — *L. Baumann* und *H. M. Hines:* Zeitschr. f. biol. Chem. **35**. 75 (1918).

[3]) *K. Inouye:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**. 71 (1912).

[4]) *D. Ackermann:* J. of Biol. **73**. 319 (1921).

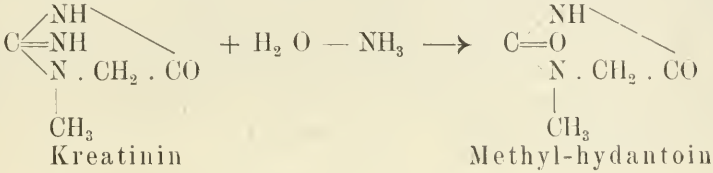
[5]) *M. Jaffé:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. 430 (1906). — *G. Dorner:* Ebenda. 52. 226, 5 (1907).

[6]) Vgl. auch die Versuche, einen Zusammenhang des Kreatins mit Guanidin herzustellen. *Achelis:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**. 16 (1906). — *George M. Wichart:* Journ. of Physiol. **53**. 480 (1920).

Betracht kommen würden. Sie enthalten nämlich, wie wir gleich erfahren werden, auch den Imidazolring. Es ist jedoch bis jetzt nicht gelungen, derartige Beziehungen zwischen Kreatin und dem Imidazolring durch den Versuch nachzuweisen.[1]) Man hat endlich auch daran gedacht, daß Cholin eine Muttersubstanz des Kreatins sein könnte.[2])

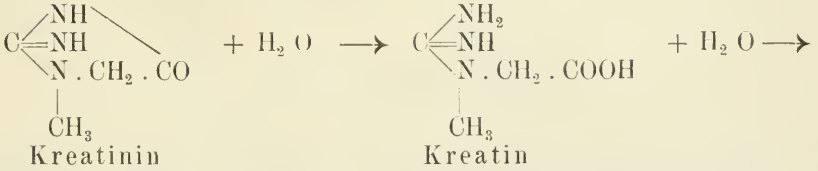
Endlich ist noch eine synthetische Bildung des Kreatins möglich. Sie könnte von Glykokoll ausgehen. Es fehlt jedoch zurzeit noch jeder Hinweis auf einen solchen Aufbau. Daß jedoch die Bildung des Kreatins für viele Zellen einen ihnen geläufigen Vorgang darstellt, beweist die Beobachtung, daß manche Bakterienarten diese Verbindung bilden.[3])

Was nun den Abbau des Kreatins anbetrifft, so ist es naheliegend, an eine Spaltung in Sarkosin und Harnstoff zu denken. Die erstere Verbindung ist bis jetzt in den Geweben nicht aufgefunden worden. Es wäre möglich, daß von ihr aus Cholin gebildet wird, und sie so der Beobachtung entgeht. Die einzige Feststellung genau bekannter Spaltungsprodukte aus Kreatin bzw. Kreatinin verdanken wir *Ackermann*.[4]) Er fand, daß Bakterien aus Kreatinin N-Methylhydantoin bilden:

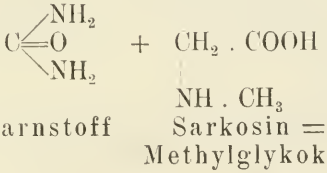


Kreatinin — Methyl-hydantoin

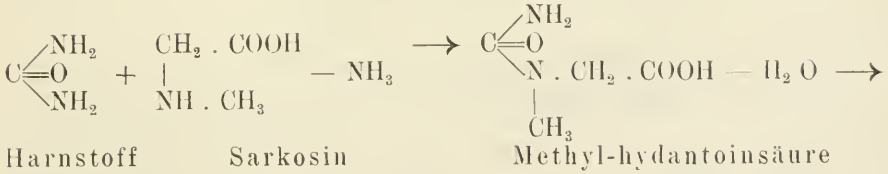
oder



Kreatinin — Kreatin



Harnstoff — Sarkosin = Methylglykokoll.



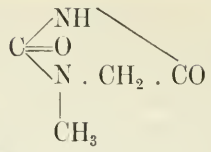
Harnstoff — Sarkosin — Methyl-hydantoinsäure

[1]) Vgl. auch *H. Steudel* und *R. Freise:* Z. f. physiol. Chem. **120**. 244 (1922).

[2]) *Otto Riesser:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 415 (1913); **90**. 221 (1914). — *Baumann* und *Hines:* Journ. of biol. Chem. **31**. 549 (1917); **35**. 75 (1918). — *W. F. Shanks:* Journ. of Physiol. **55** (1921).

[3]) Vgl. z. B. *N. Antonoff:* Zentralbl. f. Bakteriol. **43**. 209 (1907).

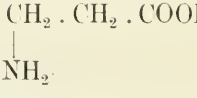
[4]) *D. Ackermann:* Zeitschr. f. Biol. **62**. 208 (1913).



Methylhydantoin.

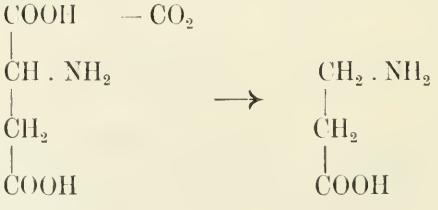
N-Methylhydantoin kann, wie die vorstehenden Formeln zeigen, unter Wasseraufnahme und Ammoniakabspaltung aus dem Kreatinin hervorgehen. Es ist jedoch auch möglich, daß zuerst unter Wasseraufnahme Harnstoff und Sarkosin sich bilden, und daß letzteres wieder mit ersterem unter Ammoniakaustritt in Reaktion tritt. Eine weitere Möglichkeit des Abbaus des Kreatinins bzw. Kreatins könnte zu Methylguanidin führen. Dieses könnte weiterhin die Muttersubstanz des schon erwähnten Dimethylguanidins sein.[1])

Wir kennen weiterhin zwei Verbindungen, die mit größter Wahrscheinlichkeit auf Histidin zurückzuführen sind. Es sind dies das Karnosin und die Urokaninsäure. Die erstere Verbindung ist im Fleisch und im Fleischextrakt aufgefunden worden. Bei ihrer Spaltung werden Histidin und Aminopropionsäure erhalten.[2]) Die letztere Verbindung erwies sich als nicht mit Alanin identisch. Sie ist vielmehr eine in β-Stellung substituierte Propionsäure:



β-Aminopropionsäure.

Wir sind dieser Verbindung bereits begegnet, als wir vom Abbau der Asparaginsäure durch Bakterien sprachen.[3]) Diese Aminosäure geht unter Abspaltung von Kohlensäure in β-Amino-propionsäure über:



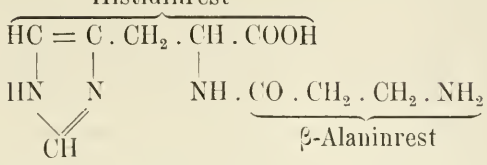
Asparaginsäure β-Aminopropionsäure.

[1]) Vgl. S. 627.

[2]) *Wl. Gulewitsch* und *Amiradzibi*: Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **33**. 1902 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. 565 (1900). — *R. Krimberg*: Ebenda. **48**. 412 (1906). — *Wl. Gulewitsch*: Ebenda. **50**. 204, 535 (1906/07); **73**. 434 (1911); **87**. 1 (1913). — *J. Smorodinzew*: Ebenda. **87**. 12 (1913). — Vgl. auch über das Vorkommen: *O. v. Fürth* und *Karl Schwarz*: Biochem. Zeitschr. **30**. 414 (1911). — *Marie Mauthner*: Monatsh. f. Chem. **34**. 269 (1913).

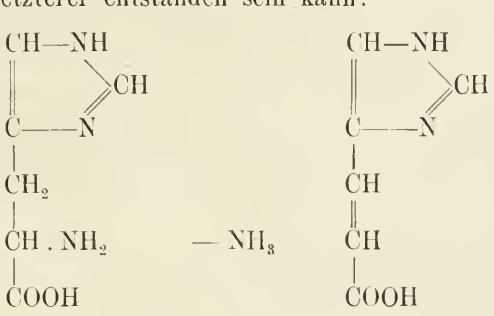
[3]) Vgl. S. 453.

Das Karnosin hat die Struktur[1]) eines β-Alanyl-histidins:



Im frischen Fleisch wurden etwa 0·3% Karnosin gefunden.[2])

Die Urokaninsäure ist im Hundeharn entdeckt worden.[3]) Sie scheint nur äußerst selten aufzutreten. Sie ist ferner beim Abbau von Histidin durch Bakterien der Coli-Typhusgruppe beobachtet worden.[4]) Die Vermutung, daß die im Harn von Hunden auftretende Urokaninsäure auf die Einwirkung von Darmbakterien auf Histidin zurückzuführen sei und nicht in den Geweben entstehe, konnte durch Fütterungsversuche mit der genannten Aminosäure als nicht bewiesen erwiesen werden.[5]) Nach *Hunter*[6]) kommt dieser Verbindung die Struktur einer β-Imidazolyl-akrylsäure zu. Eine Gegenüberstellung der Formel dieser Verbindung und derjenigen des Histidins zeigt, daß die erstere durch Ammoniakabspaltung aus letzterer entstanden sein kann:



Histidin = β-Imidazolyl-α-aminopropionsäure.

Urokaninsäure = β-Imidazolyl-akrylsäure.

Endlich sei noch der Rhodanwasserstoffsäure, CNSH, gedacht. Sie ist von *Gscheidlen*[7]) in geringer Menge im Harn des Menschen, von Pferden, Rindern, Hunden, Katzen und Kaninchen aufgefunden worden.

---

[1]) *Louis Baumann* und *Thorsten Ingvaldsen:* Journ. of biol. Chem. **35**. 263 (1918). — Vgl. auch *G. Barger* und *Frank Tutin:* Biochem. J. **12**. 402 (1918).

[2]) *Otto v. Fürth* und *Theodor Hryntschak:* Biochem. Zeitschr. **64**. 172 (1914). — Vgl. über die Verbreitung des Karnosins im Tierreich: *W. M. Clifford:* Biochem. Journal **25**. 725 (1921).

[3]) *M. Jaffé:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **7**. 1669 (1874). — *M. Siegfried:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**. 399 (1898).

[4]) *Harold Raistrick:* Biochem. Journ. **11**. 71 (1917).

[5]) *Y. Kotake* und *M. Konishi:* Z. f. physiol. Chem. **122**. 230 (1922).

[6]) *Andrew Hunter:* Journ. of biol. Chem. **11**. 537 (1912). — Vgl. dazu auch *R. Barger* und *A. J. Ewins:* Journ. of the Chem. Soc. **99**. 2336 (1911).

[7]) *R. Gscheidlen:* Tagblatt der 47. Versammlung deutscher Naturf. und Ärzte in Breslau (1874): *Pflügers* Archiv. **14**. 401 (1877). — *I. Munk: Virchows* Archiv. **69**. 354 (1877).

Sie findet sich auch im Parotis- und Submaxillarisspeichel des Menschen und mancher Tiere. Dem Speichel des Hundes und des Pferdes[1]) fehlt sie. Interessanterweise enthält der Magensaft beim Hunde und bei der Katze Rhodanwasserstoffsäure.[2]) Mit dem Harn des Menschen werden im Tage etwa 0·03—0·05 *g* Rhodankalium in 24 Stunden ausgeschieden.[3]) Seine Menge ist bei Rauchern größer als bei Nichtrauchern.[4])

Über den Bildungsort der Rhodanwasserstoffsäure ist noch nichts Sicheres bekannt. Es ist möglich, daß bei manchen Tieren nur die Speicheldrüsen beteiligt sind und der in verschiedenen Organen gefundene Gehalt an Rhodansalzen auf die vom Speichel aus resorbierte Verbindung zurückzuführen ist. Der Gehalt des Magensaftes beim Hund und bei der Katze an Rhodanwasserstoffsäure macht es sehr wahrscheinlich, daß die Zellen der Magendrüsen diese Verbindung bereiten können. Es bleibt jedoch die Möglichkeit, daß sie von anderen Organen gebildet und durch die Zellen des Magens nur ausgeschieden wird. Ebenso ist es natürlich auch denkbar, daß die Speicheldrüsen Rhodanwasserstoffsäure ausscheiden, die in anderen Geweben gebildet worden ist.

Es ist bis jetzt unbekannt geblieben, wie die Rhodanwasserstoffsäure entsteht. Der Schwefel entstammt wohl sicher dem Eiweiß bzw. dem Zystin. Die Beobachtung, daß Blausäure, Zyanide und Nitrile im Tierkörper in Rhodanide übergehen,[5]) macht es wahrscheinlich, daß derartige Produkte das Ausgangsmaterial zur Bildung der Rhodanwasserstoffsäure darstellen. Wahrscheinlich ist der erwähnte, erhöhte Gehalt des Speichels von Rauchern an dieser Säure auf den Blausäuregehalt des Tabakrauches zurückzuführen. Die Funktion der Rhodanide im tierischen Organismus ist noch unaufgeklärt. Einige Forscher sind geneigt, sie als Schutzstoffe aufzufassen. Es wird vermutet, daß sie antiseptische Wirkungen entfalten. Während des Hungers wurde die Ausscheidung von Rhodanwasserstoffsäure stark vermindert gefunden. Ganz verschwand sie nicht.[6])

Zum Nachweis der Rhodanwasserstoffsäure benützt man die prachtvolle rote Farbe des Eisenrhodanids, $Fe(CNS)_3$. Man gibt zu Speichel oder Harn verdünnte Eisenchloridlösung und beobachtet das Auftreten einer roten Färbung. Ganz eindeutig ist übrigens diese Probe nicht, weil auch andere Verbindungen des Harnes rote Eisensalze geben können. Beweisend für die Anwesenheit von Rhodanwasserstoffsäure ist nur ihre Isolierung.

Damit hätten wir alle jene Verbindungen erwähnt, die direkt oder indirekt mit bestimmten Aminosäuren zusammenhängen. Sie gehen sehr wahrscheinlich aus solchen hervor, nachdem diese durch Hydrolyse aus

---

[1]) *I. Munk: Pflügers* Archiv. **61**. 620 (1895).

[2]) *G. Kelling:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. 397 (1884). — *M. Nencki:* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **28**. 1318 (1895). — *M. Nencki* und *N. Sieber:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**. 291 (1901).

[3]) *A. Edinger* und *P. Clemens:* Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 218 (1906).

[4]) *Fr. Krüger:* Zeitschr. f. Biol. **37**. 6 (1899). — *J. Toth:* Chemiker-Ztg. **33**. 1301 1909). — Vgl. auch *A. Mayer:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **79**. 209 (1904).

[5]) *S. Lang:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **34**. 247 (1894). — Vgl. dazu: *Serafino Dezani:* Arch. d. Farmac. sperim. **23**. 245 (1917); **24**. 189 (1917); **25**. 278 (1918); **28**. 115 (1918).

[6]) *S. Dezani:* Arch. di Farmac. sperim. **25**. 83 (1918).

Proteinen entstanden sind. Der Abbau kann sich im Darmkanal oder aber in den Zellen vollzogen haben. Wir kennen nun noch eine Anzahl von Verbindungen, die nach allen bisherigen Beobachtungen sich nicht direkt von einzelnen Aminosäuren ableiten, sondern mit hochmolekularen Eiweißabbaustufen zusammenzuhängen scheinen. Sie finden sich beständig im Harn. Man nimmt ziemlich allgemein an, daß sie durch Oxydation von Eiweiß oder Peptonen bzw. Polypeptiden entstehen. Wir würden in diesem Fall zwei prinzipiell verschiedene Arten des Eiweißabbaues zu unterscheiden haben. Wohl der bei weitem größte Teil der Proteine wird im Zellstoffwechsel über Peptone zu Aminosäuren abgebaut. Diese werden dann in der wiederholt geschilderten Weise weiter verwandelt. Daneben wird vielleicht stets ein Teil des umgesetzten Eiweißes entweder direkt, oder nachdem Peptone entstanden sind, der Oxydation und auch anderen Vorgängen unterworfen. Es würde in diesem Falle nicht zur Bildung von Aminosäuren kommen. Es ist jedoch auch ganz gut möglich, daß die unten erwähnten Produkte ihre Entstehung von Umwandlungsprodukten bestimmter Aminosäuren aus nehmen. Sie würden in diesem Falle durch Synthese entstehen. Vielleicht ergibt eine sorgfältige Analyse der durch die Darmbakterien erzeugten Eiweißabbau- und -umwandlungsprodukte Hinweise auf die Herkunft der zu besprechenden Verbindungen. Es herrscht leider immer noch ein sehr großes Dunkel über den meisten dieser Produkte. Ihre Entdeckung verdanken wir *Bondzyński* und *Gottlieb.*[1]) Es seien die wichtigsten dieser Substanzen erwähnt und ihre elementare Zusammensetzung angegeben. Hervorheben müssen wir noch, daß für kein einziges dieser mit besonderen Namen belegten Produkte der Nachweis geführt werden konnte, daß es einheitlich ist. Es sind folgende Substanzen als Bestandteile des Harns beschrieben worden[2]):

Antoxyproteinsäure[3]): 43·21% C, 4·91% H, 24·40% N, 0·61% S und 26·87% O. Oxyproteinsäure[4]): 39·62% C, 5·64% H, 18·08% N, 1·12% S, 35·54% O. Alloxyproteinsäure[5]): 41·33% C, 5·70% H, 13·55% N, 2·19% S und 37·23% O. Uroferrinsäure[6]): 45·45% C, 6·08% H, 12·12% N, 3·46% S, 32·89% O.

Die erwähnten Verbindungen sind dadurch ausgezeichnet, daß sie Säuren sind und in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Barytsalze geben. Sie lassen sich ferner durch Quecksilberazetat bei schwach alkalischer

---

[1]) *St. Bondzyński* und *R. Gottlieb:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **33**. 577 (1897). — *St. Bondzynski* und *Panek:* Bull. de l'acad. des sciences de Cracovie. Octobre 1902, und Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **35**. 2959 (1902). — *St. Bondzyński, St. Dombrowski* und *K. Panek:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 83 (1905). — *Fritz Pregl: Pflügers* Archiv. **75**. 87 (1899). — Vgl. hierzu auch: *Wilhelm Ginsberg: Hofmeisters* Beitr. **10**. 411 (1907). — *W. Czernecki:* Anzeig. d. Akad. d. Wissensch. zu Krakau. 400 (1910). — *Moriz Weiss:* Biochem. Zeitschr. **27**. 175 (1910).

[2]) Weitere Säuren haben *Hári* [Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**. 1 (1905)] und *Cloëtta* [„Uroprotsäure". Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **40**. 29 (1897/98)] beschrieben.

[3]) *St. Bondzynski, Dombrowski* und *Panek:* l. c. S. 637. Zitat [1]).

[4]) *St. Bondzyński* und *R. Gottlieb:* l. c. S. 637, Zitat [1]).

[5]) *St. Bondzyński* und *Panek:* l. c. S. 637, Zitat [1]).

[6]) *O. Thiele:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 251 (1903). — Vgl. dazu auch *St. Bondzyński:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 114 (1905). — *Liebermann:* Ebenda. **52**. 129 (1907).

Reaktion fällen. Die einzelnen der oben genannten Säuren unterscheiden sich durch ihr Verhalten gegenüber Schwermetallsalzen. Zur Beurteilung der Stellung dieser Produkte zum Eiweiß, zu den Peptonen und Polypeptiden ist von größter Wichtigkeit, daß sie die Biuretreaktion nicht geben. Auch die für einzelne Aminosäuren charakteristischen Farbreaktionen fallen negativ aus. Es ist bis jetzt nicht gelungen, den einwandfreien Nachweis zu führen, daß am Aufbau dieser Produkte unveränderte Aminosäuren beteiligt sind.[1]) *Edlbacher*[2]) hat bei der Zerlegung der Oxyproteinsäure Harnstoff gefunden. Es hat den Anschein, als ob außer diesem kein weiterer Baustein in Frage kommt, doch müssen noch weitere Untersuchungen abgewartet werden, bevor ein endgültiges Urteil möglich ist. Unentschieden ist noch, in welcher Art und Weise die Harnstoffgruppen in der Oxyproteinsäure enthalten sind. Wahrscheinlich stehen die oben erwähnten Säuren in engem Zusammenhang und stellen vielleicht verschieden weit vorgeschrittene Zerfallsprodukte eines noch unbekannten Ausgangsmateriales dar.

Es ist wohl möglich, daß Studien über das Verhalten bestimmter Eiweißabbaustufen gegenüber verschiedenen Agenzien neue Wege zur Erforschung der trotz aller Bemühungen noch immer nicht ausreichend aufgeklärten Bestandteile der sogenannten Oxyproteinsäurefraktion des Harns eröffnen. Man hat versucht, Eiweißstoffe und auch Peptone auf verschiedene Arten, z. B. durch Anwendung von verschieden stark eingreifenden Oxydationsmitteln zu verändern[3]) und die erhaltenen Produkte zu charakterisieren und womöglich zu identifizieren. Es ist kaum zu erwarten, daß beim jetzigen Stande der Eiweißchemie auf diesem Wege jetzt schon fruchtbringende Ergebnisse zutage gefördert werden. Ein so kompliziert gebautes, aus zahlreichen verschiedenen Bausteinen zusammengesetztes Molekül kann bei eingreifenderen chemischen Prozessen kaum zu einheitlichen Abbaustufen führen. Aussichtsvoller sind Versuche mit Polypeptiden. Wir gehen dabei von Verbindungen mit bekannter Struktur aus und können dann die entstandenen Produkte mit dem Ausgangsmaterial in einen bestimmten Zusammenhang zu bringen suchen. So ist aus Glyzyl-glyzin bei der Oxydation Oxalyl-aminoessigsäure erhalten worden[4]):

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH \\ | \\ NH_2 \end{array} \longrightarrow HOOC \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$$

Glyzyl-glyzin — Oxalyl-glyzin.

---

[1]) Eigene Untersuchungen machen es sehr wahrscheinlich, daß kein Aminostickstoff in der Oxyproteinsäure vorhanden ist.

[2]) *S. Edlbacher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **120**. 71 (1922).

[3]) Vgl. z. B. *Maly:* Sitzungsber der Kais. Akad. d. Wiss. in Wien. **91** (2). 157 (1885). — *St. Bondzyński* und *L. Zoja:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. 225 (1894). — *Fr. N. Schulz:* Ebenda. **29**. 86 (1900). — *G. Zickgraf:* Ebenda. **41**. 259 (1904). — *Otto v. Fürth: Hofmeisters* Beitr. **6**. 296 (1905). — *J. Buraczewski* und *L. Krauze:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. **76**. 37 (1911).

[4]) *Leo Pollak: Hofmeisters* Beitr. **7**. 17 (1905). — Vgl. ferner *Otto Eisler:* Biochem. Zeitschr. **51**. 45 (1913).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Harn von Menschen bei manchen Krankheiten mit Diazobenzolsulfosäure[1]) bei alkalischer Reaktion unter Bildung eines roten Farbstoffes reagiert.[2]) In saurer Lösung geben manche Harne mit der erwähnten Verbindung einen gelben Farbstoff. Seine Entstehung ist auf das Vorhandensein von Urobilinogen im Harne zurückzuführen.[3]) Über die Muttersubstanz des roten Farbstoffes war man lange Zeit im Unklaren. Man fahndete nach einem bestimmten Bestandteil des Harnes, der mit Diazobenzolsulfosäure in Reaktion tritt. Es zeigte sich jedoch, daß verschiedene Stoffwechselprodukte mit phenolartigem Charakter Träger der sogenannten Diazoreaktion sein können. Festgestellt wurde als eine solche Substanz Oxyindolessigsäure.[4]) Sie leitet sich vielleicht von Oxytryptophan ab[5]) oder geht aus Tryptophan hervor, wobei dieses eine Sauerstoffanlagerung im Benzolring erfahren müßte. Die Untersuchung des Harnes bei verschiedenartigen akuten und chronischen Erkrankungen unter Störung von Organfunktionen bestimmter Art wird sicherlich noch manchen interessanten Befund bringen und Abbaustufen von Bausteinen zusammengesetzter Verbindungen zutage fördern, die sonst dem Nachweis entgehen.

Im Harn scheinen noch andere, mit dem Eiweiß im Zusammenhang stehende Verbindungen vorzukommen. So ließ sich ein schwer dialysables Produkt abtrennen, das bei der Hydrolyse Aminosäuren liefert.[6]) Auch die schon wiederholt erwähnte Chondroitinschwefelsäure[7]) ist im Harn beobachtet worden. Sie wird ebenfalls von manchen Forschern mit dem Eiweiß in Zusammenhang gebracht. Es ist jedoch fraglich, ob sie ein Produkt darstellt, das von allen Körperzellen bereitet werden kann. Es spricht manche Beobachtung über das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure in bestimmten Geweben — Knorpel, Niere usw. — dafür, daß sie das Produkt bestimmter Zellarten ist.

Im Harne findet man unter bestimmten Verhältnissen nur Spuren von Eiweiß.[8]) Dieses entstammt den kleinen Drüschen jener Wege, die der Harn durchfließt, bis er nach außen gelangt. Enthält er größere Mengen von Proteinen, dann liegt unter allen Umständen eine Störung vor. Der Eiweißgehalt des Harnes — die sogenannte Albuminurie, besser allgemein Proteinurie genannt — stellt nur ein Symptom dar. Die Eiweißausscheidung durch die Nieren kann durch ganz verschiedene Momente bedingt sein. Im Blute werden beständig große Eiweißmengen an jenen Zellen der Niere vorbeigeführt, die die Aufgabe

---

[1]) Vgl. S. 331.

[2]) *Paul Ehrlich:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **5**. 285 (1882); Deutsche med. Wochenschrift. **10**. 419 (1884).

[3]) *Thomas:* Zeitschr. f. klin. Med. **64**. 247 (1911). — *Hans Fischer:* Habilit.-Schrift. München 1912.

[4]) *Leo Hermanns:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **114**. 79, 88 (1921); **122**. 98 (1922).

[5]) Vgl. S. 329.

[6]) *Emil Abderhalden* und *Fritz Pregl:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 19 (1905).

[7]) Vgl. S. 73 und *K. A. H. Mörner:* Skand Arch. f. Physiol. **6**. 378 (1895). — *N. Ebbecke:* Biochem. Zeitschr. **9**. 386 (1907). — *K. Sasaki: Hofmeisters* Beitr. **9**. 386 (1907). — *Ch. Pons:* Ebenda. **9**. 393 (1907); Arch. internat. de Physiol. **8**. 393 (1909).

[8]) Vgl. hierzu *K. A. H. Mörner:* Skand. Arch. **6**. 332 (1895).

haben, gelöste Stoffwechselendprodukte zur Ausscheidung zu bringen. Eiweiß wird unter normalen Verhältnissen nicht durchgelassen. Man nimmt allgemein an, daß seine kolloide Natur verhindert, daß es die Zellen der Harnkanälchen passiert und in den Harn übergeht. Die Verhältnisse können jedoch nicht so einfach liegen, denn wir kennen eine Art der Proteinurie, bei der die Niere sicher nicht primär beteiligt ist. Es ist dies die Ausscheidung des *Bence Jones*schen Eiweißkörpers.[1]) Er tritt namentlich bei Vorhandensein von Sarkomen in Knochen auf. Man erkennt ihn leicht an seinem besonderen Verhalten bei der Hitzekoagulation. Er gerinnt nämlich bei Erwärmen des Harns, um dann bei höherer Temperatur wieder in Lösung zu gehen.[2]) Beim Abkühlen des Harns erscheint dann wieder das koagulierte Protein. Die Untersuchung der Zusammensetzung dieses Eiweißes oder besser Eiweißgemisches ergab, daß alle Aminosäuren vorhanden sind[3]), jedoch in einem Mengenverhältnis, das keinem der bis jetzt untersuchten Proteine zukommt.[4]) Es handelt sich ohne Zweifel um Proteine, die normaler Weise im Blute nicht enthalten sind. Sie sind blutfremd und werden als fremdartige Bestandteile aus dem Körper entfernt.[5]) Es fragt sich nun, auf welche Art und Weise der Durchtritt des Eiweißes durch die Blutgefäßkapillaren und ferner die Epithelzellen der Harnkanälchen erfolgt. Muß dem Durchtritt ein Abbau zu diffundierbaren Produkten vorausgehen? Diese Annahme ist deshalb sehr unwahrscheinlich, weil schwer zu verstehen wäre, weshalb im Harn dann nicht diese Abbaustufen an Stelle von Eiweiß erscheinen würden. Es müßte noch im Harn zur Synthese von Eiweiß kommen.

Ein weiteres Beispiel einer Art von Proteinurie, bei der die Nieren Eiweiß durchtreten lassen, ohne offenbar selbst direkt erkrankt zu sein, ergibt die sogenannte orthostatische Proteinurie. Bei dieser beobachten wir Eiweißausscheidung im Harn bei aufrechter Körperhaltung. Sie verschwindet beim Liegen.

Endlich können wir durch sehr reichliche Zufuhr von Eiweiß Nahrungsproteine zur Resorption bringen. Das blutfremde Material wird zum Teil durch die Nieren ausgeschieden. Schließlich scheint es eine Proteinurie während der Schwangerschaft zu geben, die ebenfalls eine Ausscheidung von blutfremdem, vielleicht fötalem Eiweiß darstellt.[6])

Man könnte die Frage aufwerfen, ob die Nieren nicht auch, wie beim Zucker, auf einen bestimmten Gehalt des Blutes an Eiweiß eingestellt

---

[1]) *H. Bence Jones:* Philosoph. Transact. **1**. 55 (1848); *Liebigs* Annalen. **67**. 97 (1848). — *W. Kühne:* Zeitschr. f. Biol. **19**. 209 (1883); **20**. 40 (1884). — *Huppert:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 501 (1897). — *A. Ellinger:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **62**. 255 (1898). — *Magnus-Levy:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 200 (1909). — *F. W. Lamb:* Proceed. of the Physiol. Soc. 29. Juni; Journ. of Physiol. **45** (1912). — *Erich Krauss:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **137**. 257 (1921). — *F. Malengreau:* Arch. internat. de physiol. **18**. 151 (1921). [2]) Vgl. S. 396.

[3]) *Emil Abderhalden* und *O. Rostoski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 125 (1905). — Vgl. auch *Alide Grutterink* und *Cornelia J. de Graaff:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 473 (1905). — *F. Gowland Hopkins* und *Horace Savory:* Journ. of Physiol. **42**. 189 (1911).

[4]) Das will allerdings bei einem Gemisch von Proteinen nicht viel sagen.

[5]) Vgl. hierzu auch *A. E. Taylor, C. W. Miller* and *J. E. Sweet:* J. of biol. Chem. **29**. 425 (1917). — *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **106**. 130 (1919).

[6]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer, Berlin 1922.

sind, und es eine Proteinurie infolge einer Hyperproteinoplasmie gibt. Ferner wäre es möglich, daß die Epithelzellen der Nieren auf einen verschiedenen Gehalt des Blutplasmas an Eiweiß eingestellt sind und manchmal Eiweiß schon dann durchtreten lassen, wenn keine Hyperproteinoplasmie besteht. Die Nierenzellen verfügen über Fermente, die die verschiedensten Proteinarten zerlegen können. Vielleicht besteht eine wichtige Aufgabe bestimmter Zellarten der Nieren darin, dem Blute nicht zugehörende Proteine — seien sie nun in einer zu großen Menge vorhanden oder seien sie an und für sich blutfremd (Heteroproteinoplasmie) — abzufangen und durch Abbau dem Zellstoffwechsel noch nutzbar zu machen.[1]) In vielen Fällen werden die Nierenzellen dieser Aufgabe gewachsen sein, in manchen wird jedoch zur raschen Entfernung dieser Proteine noch die Ausscheidung notwendig sein. Beim Abbau der Proteine in den Nierenzellen entstehen vielleicht unter manchen Umständen Abbaustufen, die für diese schädlich sind und sekundär zu Störungen in der Niere selbst Anlaß geben. Zu prüfen ist auch, ob die Durchlässigkeit von Nierenzellen für Eiweiß bestimmter Art in der gleichen Weise, wie wir es beim Traubenzucker kennen gelernt haben, von der Reaktion und dem Ionengehalt des Blutplasmas abhängig ist.

Endlich kommt es auch zur Ausscheidung von Eiweiß im Harn, wenn die Nierenzellen geschädigt sind. Es ist außerodentlich schwer, in jedem einzelnen Falle die Frage zu entscheiden, welche Erscheinungen primär sind, und welche sich sekundär entwickelt haben. Das Studium der verschiedenartigen Fälle von Proteinurie und vor allem die Ergründung ihrer Ursachen wird ohne Zweifel auch für die Beurteilung der Stellung der Niere im Eiweißstoffwechsel von großer Bedeutung werden.

Fassen wir nunmehr alles zusammen, was wir über das Verhalten der Proteine im tierischen Organismus wissen. Die Eiweißstoffe der Nahrung werden im Magendarmkanal stufenweise abgebaut. Es entstehen Aminosäuren. Ob nur solche zur Resorption kommen oder auch Peptone und Polypeptide, ist nicht bekannt. Jedenfalls tritt unter normalen Verhältnissen nichts in die Blutbahn über, was seiner Struktur nach an Bestandteile der mit der Nahrung aufgenommenen Proteine erinnert. Es ist festgestellt, daß Aminosäuren zum Transport mit dem Blute kommen. Ob daneben auch in der Darmwand bzw. in der Leber Plasmaeiweißkörper gebildet werden, wissen wir nicht. Die einzelnen Zellen verarbeiten die Aminosäuren in verschiedener Weise. Es werden daraus wertvolle Stoffwechselprodukte — Inkret- und Sekretstoffe — bereitet. Ferner wird aus ihnen Glukose gebildet. Manche Zelle wird aus den zugeführten Aminosäuren und Eiweißstoffen Zelleiweiß aufbauen und auch direkt jene Proteine bereiten, die sie mit Sekreten nach außen abgibt. Es ist wohl möglich, daß jede Zelle Umsatzeiweiß besitzt und daneben Proteine, die zum Bau der Zelle selbst gehören. Manches spricht auch dafür, daß im Blutplasma Proteine kreisen, die speziell als Nahrungsstoffe der Zellen dienen.

Die Zellen können selbst Eiweiß abbauen. Sie bilden Aminosäuren und verarbeiten diese genau so, wie die ihnen mit dem Blute zugeführten

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Andor Fodor:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 87 220 (1913). — *Emil Abderhalden* und *Erwin Schiff:* 87 213 (1913).

Eiweißbausteine. Es ist dies jedoch offenbar nicht der einzige Weg des Abbaus der Eiweißstoffe. Die Feststellung der im Blute und im Harn auftretenden eigenartigen Säuren (Oxyproteinsäuren usw.) weist darauf hin, daß, wie zum vorneherein anzunehmen war, der Eiweißstoffwechsel verschiedene Bahnen kennt.

Die Umwandlung eines bestimmten Eiweißstoffes in einen solchen ganz anderer Art bedingt einen weitgehenden Abbau und eine darauf folgende Synthese. Die Zellen des tierischen Organismus können aus Aminosäuren Eiweiß aufbauen. Ja sie vermögen sogar einzelne Bausteine selbst zu bereiten. Andere, wie z. B. das Tryptophan und das Tyrosin bzw. Phenylalanin, können sie hingegen nicht aufbauen.

Der Abbau der einzelnen Aminosäuren zu Glukose oder anderen Verbindungen und zu den Stoffwechselendprodukten — je nach der Tierart Harnstoff bzw. Harnsäure — erfolgt stufenweise. Eine ganze Reihe von einzelnen Abbaustufen sind schon bekannt. Es gibt nicht nur einen Weg des Abbaus. Je nach Bedarf kann die Zerlegung der Aminosäuren eine verschiedene sein. Auf diesen Umstand weist uns auch der Befund von Verbindungen hin, die unzweifelhaft zu bestimmten Aminosäuren Beziehungen haben, jedoch sich nicht in den Hauptweg ihres Abbaus einfügen lassen.

Im Harne treffen wir auf Verbindungen, die im Darmkanal unter der Wirkung von Bakterien entstanden und in der Leber und vielleicht auch noch in anderen Geweben mit bestimmten Verbindungen gepaart worden sind. Wir lernten als Paarlinge das Glykokoll und die Schwefelsäure kennen. Ferner erwies sich die der Glukose nahestehende Glukuronsäure als eine Verbindung, die manche der von der Darmflora erzeugten Produkte abfangen und festlegen kann.

Vorlesung XXXI.

Nukleoproteide. Nukleinsäuren und ihre Bausteine.

Bei der Besprechung des Vorkommens der Eiweißstoffe erwähnten wir, daß in den Zellen Eiweißverbindungen enthalten sind. Sie bestehen aus Eiweißstoffen und ferner einem Anteil, der in keiner direkten Beziehung zum Eiweiß steht. Eine derartige Klasse von Verbindungen stellen die sogenannten Nukleoproteide dar. Sie sind in der Tier- und Pflanzenwelt außerordentlich verbreitet. Es gibt wahrscheinlich nur wenige Zellen, die nicht Nukleoproteide enthalten. Sie sind nämlich am Aufbau der Zellkerne beteiligt. Fehlen diese, dann kommen, soweit unsere Kenntnisse reichen, auch die genannten Proteide nicht vor. Sie sind zuerst von *Miescher*[1]) aus den Kernen der Eiterzellen gewonnen worden. Später dienten die verschiedensten Organe zur Darstellung von Nukleoproteiden. Sie werden vorläufig nach ihrer Herkunft benannt. So spricht man von Pankreasnukleoproteiden, Thymusnukleoproteiden usw. Ein sehr gutes Ausgangsmaterial zur Gewinnung dieser Proteide stellen die kernhaltigen roten Blutkörperchen der Vögel, Reptilien und Amphibien dar.[2]) Ferner bestehen die Spermatozoënköpfe[3]) fast ganz aus Nukleoproteiden.

Die Nukleoproteide stellen weiße Pulver dar. Sie lösen sich in Alkalien. In Wasser und Salzlösungen sind sie wenig löslich. Die wässerige Lösung reagiert sauer. Wir können die Nukleoproteide als solche nicht so genau charakterisieren, daß sie ohne weiteres an ihren Eigenschaften erkannt werden könnten. Vor allem vermögen wir nicht den Beweis zu führen, daß irgend ein Nukleoproteid im genuinen Zustande zur Beobachtung gekommen ist. Um sie zu gewinnen, sind meistens ziemlich eingreifende Methoden nötig. Es müssen die Kerne zerstört werden. Dann erfolgt ihre Abscheidung durch Säuren oder durch Aussalzen. Ohne Zweifel sind die Nukleoproteide hochmolekulare Verbindungen. Sie enthalten nicht nur

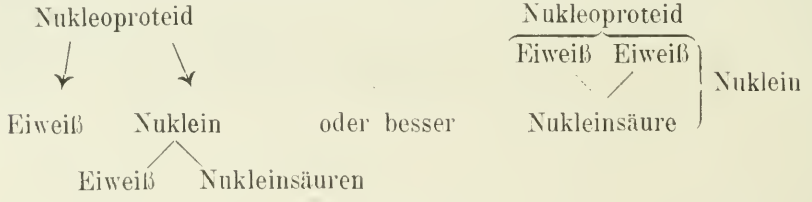
[1]) *Fr. Miescher: Hoppe-Seylers* mediz.-chem. Untersuchungen. H. 4. 441 (1871). Vgl. auch die histochemischen und physiologischen Arbeiten von *Friedrich Miescher*. F. C. W. Vogel. Leipzig 1897.

[2]) Vgl. *P. Plósz: Hoppe-Seylers* mediz.-chem. Untersuchungen H. 4. 451 (1871). — *F. Hoppe-Seyler:* Ebenda. H. 4. 486 (1871).

[3]) *F. Miescher*: Verhandl. d. naturf. Gesellsch. zu Basel. 6. 138 (1874); Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 37. 100 (1895). — *A. Kossel*: Zeitschr. f. physiol. Chem. 22. 176 (1896). — *O. Schmiedeberg*: Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 43. 57 (1900). — Vgl. auch *Richard Burian*: Ergebn. d. Physiol. 5. 768 (1906).

ein Molekül Eiweiß, sondern es sind in ihnen mehrere Eiweißanteile gebunden. War es schon bei den einfachen Eiweißkörpern ganz unmöglich, festzustellen, ob sie einheitlich sind, so stoßen wir erst recht auf große Schwierigkeiten, wenn für irgend eines der beschriebenen Nukleoproteide der Nachweis geführt werden soll, daß eine chemisch reine Verbindung vorliegt. Die Möglichkeit, daß verschiedenartige Verunreinigungen, z. B. Proteine, bei der Ausfällung der genannten Proteide mitgerissen werden, liegt nahe. Ferner zeigen sich bei den Proteiden die gleichen Erscheinungen, wie bei den Proteinen. Auch sie können infolge ihres Gehaltes an Eiweißstoffen denaturiert werden. Dabei ändern sich natürlich die Eigenschaften der ursprünglichen Anteile des Zellkernes.

Die Nukleoproteide sind in erster Linie durch ihren Gehalt an Nukleinsäuren charakterisiert. Diese besitzen ganz charakteristische Bausteine. Da es gelungen ist, aus den Nukleoproteiden durch Verdauung mit Magensaft einen von diesem nicht weiter spaltbaren Rest abzuspalten, während gleichzeitig Eiweiß in Pepton übergeführt wird, so nimmt man an, daß die Nukleoproteide einen Eiweißkomplex besitzen, der locker in das ganze Molekül eingefügt ist, während ein zweiter Anteil mit der Nukleinsäure noch in Verbindung bleibt und das erwähnte, vom Magensaft übrig gelassene Produkt darstellt. Es ist Nuklein genannt worden. Vom Pankreassaft wird dieses in Nukleinsäure und Eiweiß gespalten. Dieses letztere wird dann unter Wasseraufnahme abgebaut. Das folgende Schema trägt diesen Beobachtungen Rechnung:



Es ist fast sicher, daß dieses Schema die Zusammensetzung der Nukleoproteide nicht richtig wiedergibt. Die Verhältnisse liegen nicht so einfach. Der Magensaft spaltet nicht nur Eiweißanteile ab, sondern setzt wenigstens in manchen Fällen auch Phosphorsäure in Freiheit. Es ist unbekannt, ob nur ein Eiweißmolekül bei der Einwirkung des Pepsins frei wird, oder ob vielleicht mehrere Proteinanteile am sogenannten Nuklein sitzen. Die gleiche Frage nach der Zahl der Proteinmoleküle wiederholt sich bei derjenigen nach dem Aufbau des Nukleins. Nur eines ist sicher festgestellt worden, nämlich, daß am Aufbau der Nukleoproteide basische Proteine — Histone und Protamine — teilnehmen. Ob jedoch auch mit diesen wiederum saure Eiweißkörper in Verbindung stehen, und damit die Mannigfaltigkeit des Aufbaus der Nukleoproteide noch weiter gesteigert wird, wissen wir nicht. Jedenfalls kennt die Zusammensetzung der Proteide in ihrer Verschiedenartigkeit keine Grenzen. Jede Zellart dürfte wohl über eigenartige, für sie und ihre Funktionen charakteristische Nukleoproteide verfügen. Erwähnt sei noch, daß diese Proteide nicht aschefrei erhalten werden. Einmal enthalten sie immer Phosphorsäure. Diese gehört, wie wir gleich vernehmen werden, zu den Bausteinen der Nukleinsäuren. Daneben trifft man immer auch auf andere Aschenbestandteile und

namentlich auf Eisen. Vorläufig läßt es sich nicht entscheiden, ob diese anorganischen Stoffe dem Bau der Nukleoproteide angehören, oder ob sie Verunreinigungen darstellen.

Genauer studiert sind Nukleoproteide aus der Thymusdrüse[1]), der Schilddrüse[2]), aus Pankreas[3]), aus der Nebenniere[4]), aus der Leber[5]), dem Gehirn usw.[6]) Ferner sind aus den Köpfen der Spermatozoën[7]) solche dargestellt worden. Besonders die Lachsspermatozoënköpfe sind eingehend untersucht worden. Sie enthalten im entfetteten Zustand ungefähr 60% Nukleinsäure, 35% Salmin und 2·5% anorganische Stoffe.

Während, wie schon betont, die Nukleoproteide als solche im allgemeinen nicht so charakterisiert werden können, daß eine bestimmte Vorstellung über ihren Aufbau möglich ist, so sind dagegen unsere Kenntnisse über die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Nukleinsäuren viel bessere. Wir werden uns hauptsächlich mit diesen Verbindungen und ihren Bausteinen befassen. Über die Proteinanteile der Nukleoproteide können wir nämlich nichts aussagen, was wir noch nicht erwähnt hätten. Sie unterliegen im Magendarmkanal dem gleichen Abbau, wie die als solche aufgenommenen Proteine. Im Zellstoffwechsel erleiden sie auch die gleichen Umwandlungen. Bei den Nukleinsäuren dagegen stoßen wir auf Verbindungen, die zu ganz eigenartigen charakteristischen Stoffwechselprodukten führen.

Die Nukleinsäuren haben, wie ihr Name besagt, saure Eigenschaften. Ihre typischen Bausteine sind Purinbasen und Pyrimidinbasen. Ferner enthalten sie eine Kohlehydratgruppe und Phosphorsäure. Die Nukleinsäuren sind bis jetzt, als solche nicht in Kristallform erhalten worden. Sie lösen sich in Wasser und ferner in Alkalien. Sie lassen sich aus ihren Lösungen durch Mineralsäuren abscheiden. Mit Schwermetallsalzen und Erdalkalien bilden sie in Wasser unlösliche Salze.

Ehe wir zur Besprechung der Konstitution der Nukleinsäuren übergehen, wollen wir uns mit dem Aufbau der einzelnen ihrer Bausteine befassen, und uns erst dann die Frage vorlegen, wie diese unter sich verknüpft sind. Wir beginnen mit der Besprechung der Purinbasen. Es sind bei den bisher untersuchten Nukleinsäuren zwei verschiedene Verbindungen der Klasse der Purine aufgefunden worden, nämlich das Adenin und das Guanin. Man hat sie auch als Aminopurine bezeichnet. Sie stehen in nächster Beziehung zu der bereits besprochenen Harnsäure. Sie enthalten, wie diese, den Purinkern:

---

[1]) *L. Lilienfeld:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 473 (1894). — *W. Huiskamp:* Ebenda. **34**. 32 (1901). — *J. Bang:* Hofmeisters Beitr. **4**. 115. 331 (1903); 5. 317 (1904). — *F. Malengreau:* La Cellule. **17**. 339 (1900).

[2]) *A. Oswald:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**. 14 (1899).

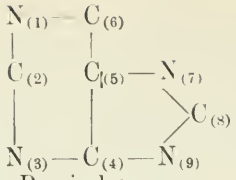
[3]) *O. Hammarsten:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. 19 (1894). — *E. Umber:* Zeitschrift f. klin. Med. **40**. 464 (1900). — *A. Gamgee:* Compt. rend. de la soc. biol. **55**. 225 (1903). — *A. Gamgee* und *W. Jones:* Hofmeisters Beitr. **4**. 10 (1903).

[4]) *W. Jones* und *G. H. Whipple:* Americ. Journ. of Physiol. **7**. 423 (1902).

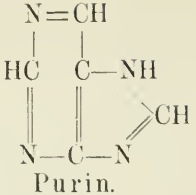
[5]) *J. Wohlgemuth:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**. 475 (1903); **42**. 519 (1904); **44**. 530 (1905).

[6]) *A. Levene:* Arch. f. Neurol. u. Psychopathol. **5**. 1 (1899).

[7]) *Fr. Miescher:* loc. cit. S. 643, Zitat [1]). — *R. Burian:* Ergebnisse der Physiol. **5**. 768 (1906).

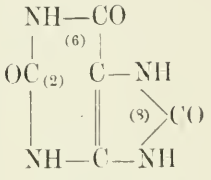


Purinkern.



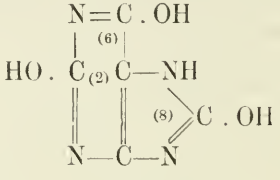
Purin.

Seine Glieder sind von *Emil Fischer*[1]) in der in der vorstehenden Formel angegebenen Weise numeriert worden. Bei der Bezeichnung der einzelnen Verbindungen gibt die Zahl, die den einzelnen Gruppen beigegeben ist, an, an welcher Stelle diese in den Purinkern eingefügt sind. So ist die Harnsäure nach dieser Bezeichnungsweise ein 2, 6, 8-Trioxypurin:



Harnsäure

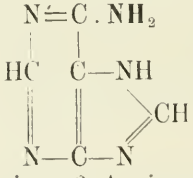
oder



Harnsäure.

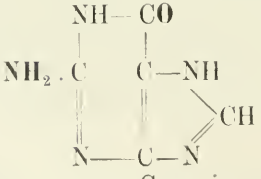
Beide der angeführten tautomeren Formen der Harnsäure dürften vorkommen.

Das Adenin ist ein 6-Aminopurin:

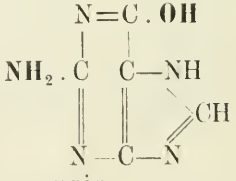


Adenin = 6-Aminopurin.

Dem Guanin entspricht die Konstitution eines 2-Amino-6-oxypurins:



oder



Guanin = 2-Amino-6-oxypurin.

Das Adenin ist von *A. Kossel*[2]) im Pankreasgewebe aufgefunden worden. Es findet sich außer als Baustein von Nukleinsäuren auch frei im

[1]) Vgl. über die Chemie der Puringruppe die klassischen Arbeiten von *v. Baeyer* und besonders von *Emil Fischer*. Die Arbeiten des letzteren Forschers sind zusammengefaßt in: Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906) von *Emil Fischer*. J. Springer. Berlin 1907.

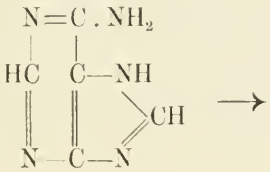
[2]) *Albrecht Kossel:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **18**. 79, 1928 (1885); Zeitschrift f. physiol. Chemie. **10**. 250 (1886); **12**. 241 (1888). — Vgl. über seine Synthese: *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 2226, 2241 (1897). — *W. Traube:* Liebigs Annalen. **331**. 64 (1904).

Harn, jedoch nicht regelmäßig.[1]) Auch in den Fäzes ist es enthalten.[2]) Ferner wird es sicher beim Ab- und Aufbau der Nukleinsäuren in den Zellen in Erscheinung treten. Im Pflanzenreich ist man dem Adenin oft begegnet, so in den Teeblättern[3]), im Zuckerrübensaft[4]). in Bambusschößlingen[5]), im Steinpilz[6]) usw.

Adenin kristallisiert aus verdünnten wässerigen Lösungen mit drei Molekülen Kristallwasser in langen Nadeln und aus konzentrierten Lösungen ohne Kristallwasser. Im letzteren Falle entstehen wetzsteinförmige Kristalle.[7]) Adenin bildet Verbindungen mit Basen, Säuren und Salzen. So sind z. B. das Blei- und Silbersalz dargestellt worden, ferner das salzsaure und schwefelsaure Salz. Ferner ist das Pikrat zu erwähnen. Zum Nachweis des Adenins eignet sich am besten seine Umwandlung durch Erwärmen mit Zink und Salzsäure in eine Verbindung, die in neutraler oder alkalischer Lösung unter Aufnahme von Sauerstoff sich rot färbt.[8]) Versetzt man die wässerige Lösung von Adenin mit Eisenchlorid, dann tritt Rotfärbung ein.

Das Guanin ist von *Unger*[9]) im Guano entdeckt worden. Als Baustein der Nukleinsäuren erkannte es *A. Kossel.*[10]) Guanin ist im freien Zustand in verschiedenen Organen[11]), ferner in den Fäzes[12]), in den Schuppen mancher Fische[13]) usw. nachgewiesen worden. Gewöhnlich erhält man das Guanin in Form eines amorphen Pulvers. Es kann unter geeigneten Bedingungen in kugeligen oder garbenförmigen Aggregaten von Prismen und Pyramiden gewonnen werden. Es bildet, wie das Adenin, mit Basen, Säuren und Salzen Verbindungen.

Adenin und Guanin gehen unter Ammoniakabspaltung in sogenannte Oxy-purine über. Aus Adenin entsteht Hypoxanthin = 6-Oxypurin, aus Guanin Xanthin = 2, 6-Dioxypurin:



Adenin = 6-Aminopurin

[1]) *M. Krüger* und *G. Salomon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 364 (1898); **26**. 352 (1898).

[2]) *M. Krüger* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 153 (1902).

[3]) *M. Krüger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **16**. 164, 329 (1892); **21**. 275 (1895/96).

[4]) *E. v. Lippmann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **29**. 2651 (1896).

[5]) *G. Totani:* Zeitschr. physiol. Chemie. **62**. 113 (1909).

[6]) *K. Yoshimura:* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel. **20**. 153 (1910). Vgl. auch *K. Yoshimura* und *M. Kanai:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **86**. 178 (1913).

[7]) F. 360—365° unter Zersetzung. Bei 220° sublimiert es unzersetzt.

[8]) Hypoxanthin gibt die gleiche Reaktion.

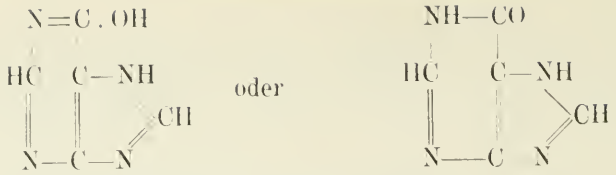
[9]) *Bodo Unger: Liebigs* Annalen. **51**. 395 (1844); **58**. 18 (1846); **59**. 58 (1848).

[10]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 15 (1880). — Vgl. dazu auch *C. Piccard:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **7**. 1714 (1874). — Vgl. über seine Synthese: *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 1116, 2253 (1897). — *W. Traube:* Ebenda. **33**. 1371 (1900).

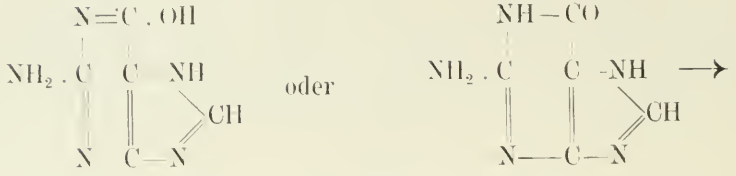
[11]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 19 (1882/83); **8**. 406 (1883/84).

[12]) *M. Krüger* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 158 (1902).

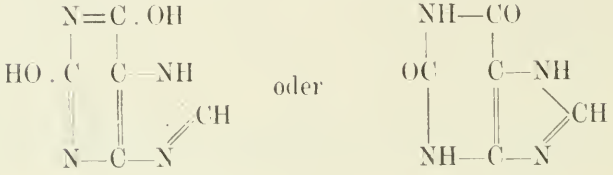
[13]) *Voit:* Zeitschr. f. wissench. Zoologie. **15**. 515 (1865). — *Bethe:* Zeitschr. für physiol. Chemie. **20**. 472 (1895).



I. Hypoxanthin = 6-Oxypurin. II.



Guanin = 2-Amino-6-oxypurin



I. Xanthin = 2, 6-Dioxypurin. II.

In beiden Fällen tritt die NH_2-Gruppe aus und wird durch eine Oxygruppe ersetzt. Die erste Formel (I) zeigt beim Hypoxanthin und beim Xanthin diese Umwandlung an. In der zweiten Formel (II) ist die Umlagerung dieser Laktimform in die Laktamform vollzogen. Dieser Überführung von Aminopurinen in Oxypurine werden wir noch wiederholt begegnen, wenn wir das Verhalten der ersteren in den Geweben besprechen werden. Wir werden dann auf den Vorgang der Desaminierung eingehen. Hier sei nur erwähnt, daß man an eine hydrolytische Abspaltung der Aminogruppe denken kann:

Diese Umwandlung der Aminopurine in Oxypurine wurde auch bei der Darstellung der Bausteine der Nukleinsäuren beobachtet. Man glaubte lange Zeit, daß am Aufbau dieser Verbindungen auch Oxypurine beteiligt seien, bis vor allem *Steudel* den Nachweis erbrachte, daß diese sekundär aus ersteren entstehen und somit nur Adenin und Guanin Bausteine der Nukleinsäuren sind.

Hypoxanthin und Xanthin sind in der Natur sehr verbreitet. Die erstere Verbindung[1]) ist von *Scherer*[2]) im Herzmuskel und in der Milz entdeckt worden. Sie findet sich auch in anderen Organen, ferner im

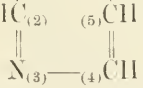
[1]) Vgl. ihre Synthese: *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 2226 (1897). — *W. Traube: Liebigs* Annalen. **332**. 64 (1904).

[2]) *Scherer: Liebigs* Annalen. **73**. 328 (1850). — Vgl. auch *Strecker:* Ebenda. **108**. 129 (1858).

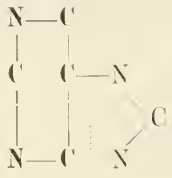
Harn[1]) und in den Fäzes.[2]) Hypoxanthin wurde ferner von *Kossel*[3]) beim Abbau von Nukleoproteiden erhalten. Es bildet mikroskopische Nadeln. Es löst sich in Wasser ziemlich schwer und bildet mit Basen, Säuren und Salzen Verbindungen.

Das Xanthin[4]) ist von *Marcet*[5]) in Harnsteinen entdeckt worden. Es findet sich im Harn[6]) und in den Fäzes.[7]) Bei der Spaltung von Nukleinsäuren wurde es von *Kossel*[8]) aufgefunden. Es kristallisiert mit einem Molekül Wasser in farblosen, zu Drusen vereinigten, rhombischen Platten. Es löst sich sehr schwer in Wasser. Es sind Verbindungen des Xanthins mit Basen, Säuren und Salzen bekannt. Wird eine xanthinhaltige Flüssigkeit mit Chlorwasser eingedampft, dann hinterbleibt ein gelb gefärbter Rückstand. Bei höherer Temperatur wird er rot. Befeuchtet man ihn mit Ammoniak, dann tritt eine prachtvolle purpurrote Färbung auf (Murexid).[9]) Diese Reaktion ergibt auch die Harnsäure.

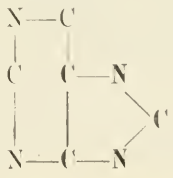
Neben den Aminopurinen Adenin und Guanin sind am Aufbau der Nukleinsäuren noch Pyrimidinbasen beteiligt. Ihre Entdeckung verdanken wir *Kossel*. Es sind drei Vertreter dieser Klasse von Verbindungen aus Nukleinsäuren gewonnen worden, nämlich das Thymin, das Zytosin und das Urazil. Sie leiten sich vom Pyrimidinkern ab. Auch in ihm sind die einzelnen Elemente mit Zahlen versehen worden, damit die Stellung der einzelnen Gruppen bei den einzelnen Verbindungen genau gekennzeichnet werden kann:



Der Pyrimidinkern ist auch im Purinkern enthalten, wie die Formel I zeigt. Formel II stellt dar, daß im Purinkern auch der Imidazolkern vorhanden ist:



I.



II.

[1]) *E. Salkowski: Virchows* Archiv. **50**. 195 (1870). — *G. Salomon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2**. 94 (1878/79); **11**. 410 (1887).

[2]) *M. Krüger* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 158 (1902). — *A. Weintraud:* Zentralbl. f. inn. Med. **16**. 453 (1895).

[3]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3**. 291 (1879); **5**. 152 (1881); **10**. 258 (1886).

[4]) Vgl. seine Synthese bei *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 2232 (1897). — *W. Traube:* Ebenda. **33**. 1371, 3043 (1900).

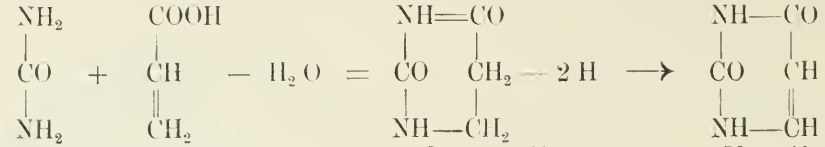
[5]) *Marcet:* An essay on the chemical history and medical treatment of calcul disorders. London 1817. — Vgl. auch *Wöhler* und *J. Liebig: Liebigs* Annalen. **26**. 340 (1838).

[6]) *Strecker: Liebigs* Annalen. **102**. 208 (1857); **108**. 140, 151 (1858). — *Scherer:* Ebenda. **107**. 314 (1858). — *M. Krüger* und *G. Salomon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **21**. 169 (1895). — *M. Stadthagen: Virchows* Archiv. **109**. 414 (1875).

[7]) *M. Krüger* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**. 161 (1902).

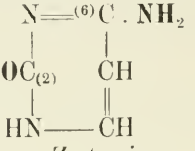
[8]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 292 (1880). [9]) Vgl. S. 590.

Die Konstitution des Pyrimidinkernes ergibt sich aus der folgenden Synthese des Urazils[1]):



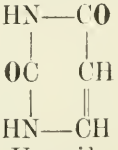
Harnstoff Acrylsäure Hydrourazil Urazil.

Das Zytosin hat die Konstitution eines 6-Amino-2-oxypyrimidins[2]):



Zytosin.

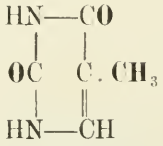
Es ist von *A. Kossel* und *A. Neumann*[3]) als Baustein der Thymusnukleinsäure festgestellt worden. Durch Desaminierung geht es leicht in Urazil über. Dieses hat die Konstitution eines 2, 6-Dioxypyrimidins:



Urazil.

Zytosin und Urazil stehen in den gleichen Beziehungen zueinander, wie z. B. das Adenin und das Hypoxanthin. Auch hier können wir an eine hydrolytisch herbeigeführte Desaminierung des Zytosins denken. *Ascoli*[4]) hat das Urazil zum erstenmal aus Hefenukleinsäure isoliert.[5])

Das Thymin endlich ist 5-Methyl-urazil = 5-Methyl-2, 6-dioxypyrimidin[6]):



Thymin.

[1]) *Emil Fischer* und *Georg Roeder:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 3752 (1901). — Vgl. ferner: *Henry L. Wheeler* und *L. M. Liddle:* Americ. Chem. Journ. **30**. 1152, 1156 (1908). — *H. L. Wheeler* und *F. H. Merrian:* Ebenda. **29**. 478 (1903). — Ferner *S. Gabriel* und *J. Colman:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 3379 (1903).

[2]) Vgl. seine Synthese: *H. L. Wheeler* und *Treat B. Johnson:* Americ. Chem. Journ. **29**. 492, 503 (1903).

[3]) *A. Kossel* und *A. Neumann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 2215 (1894). — *A. Kossel* und *H. Steudel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 177, 377 (1902); **38**. 49 (1903).

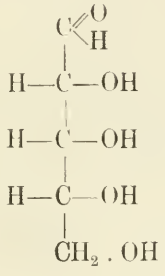
[4]) *A. Ascoli:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 161 (1900/01). — *H. Steudel:* Ebenda. **32**. 244 (1901). — *A. Kossel* und *H. Steudel:* Ebenda. **37**. 245 (1902).

[5]) Vgl. auch *P. A. Levene* u. *W. A. Jacobs:* Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **43**. 3150 (1910); **44**. 1027 (1911). — *P. A. Levene* und *F. B. La Forge:* Ebenda. **43**. 3164 (1910).

[6]) Vgl. seine Synthese: *Emil Fischer* und *Georg Roeder:* l. c. S. 650, Zitat [1]). — *Otto Gerngroß:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 3408 (1905).

Die Entdeckung des Thymins verdanken wir ebenfalls *A. Kossel* und *A. Neumann.*[1]) Das Zytosin kristallisiert in farblosen, durchscheinenden Platten.[2]) Die Lösung dieser Verbindung ergibt, mit Bromwasser erwärmt, auf Zusatz von Barytwasser eine Purpurfärbung. Thymin ist auch in Kristallform erhalten worden. Es bildet dendritisch oder sternförmig gruppierte kleine Plättchen. Beim vorsichtigen Erhitzen sublimiert es.[3]) Das Urazil endlich kristallisiert in Form feiner Nädelchen.[4])

Als weitere Bausteine der Nukleinsäuren haben wir die Phosphorsäure und Kohlehydrate erwähnt. Die Kohlehydratgruppe ist ohne Zweifel nicht einheitlich. Es sind Kohlehydrate der Sechskohlenstoffreihe und ferner Pentosen am Aufbau von Nukleinsäuren beteiligt. Die Art der ersteren konnte bis jetzt nicht mit völliger Sicherheit festgestellt werden, dagegen ist als Baustein mancher Nukleinsäuren die Pentose d-Ribose erkannt worden:[5])



d-Ribose.

Ob daneben noch andere Pentosen, z. B. die Xylose[6]), als Baustein von Nukleinsäuren in Betracht kommen, ist sehr fraglich geworden. Auf das Vorkommen von Hexosen in Nukleinsäuren ist geschlossen worden, weil bei der Spaltung von solchen mit starken Säuren Lävulinsäure, $CH_3 . CO . CH_2 . CH_2 . COOH$, zur Beobachtung kam. Hexosen liefern nämlich unter den gleichen Bedingungen ebenfalls diese Säure. Ferner ist es gelungen, bei der Spaltung von Nukleinsäuren eine Epizuckersäure genannte, der Zuckersäure nahe verwandte Kohlehydratsäure zu isolieren.[7])

---

[1]) *A. Kossel* und *A. Neumann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **26**. 2753 (1893); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 188 (1896). — Vgl. ferner *H. Steudel* und *A. Kossel:* Ebenda. **29**. 303 (1900). — *H. Steudel:* Ebenda. **32**. 241 (1901). — *W. Jones:* Ebenda. **29**. 20 (1899). — *Wl. Gulewitsch:* Ebenda. **27**. 292. 368 (1899).

[2]) F. 320—325° unter Zersetzung.

[3]) F. 321° unter Gasentwicklung.

[4]) F. 325° unter Zersetzung.

[5]) Vgl. S. 29. — *P. A. Levene* und *W. Jacobs:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 1198, 2102, 2469, 2474, 3247 (1909); **43**. 3142 (1910). — Vgl. auch *F. Haiser* und *F. Wenzel:* Monatsh. f. Chemie. **31**. 357 (1910).

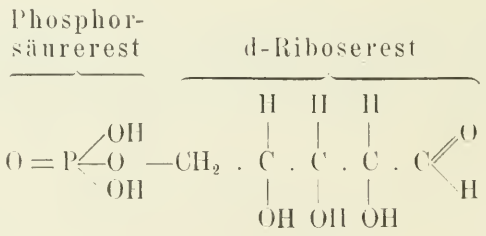
[6]) Vgl. *Carl Neuberg:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 1467 (1902). — *C. Neuberg* und *B. Brahn:* Biochem. Zeitschr. **5**. 438 (1907).

[7]) *H. Steudel:* Zeitschr. f. phsyiol. Chemie. **50**. 538 (1907); **52**. 62 (1907); **55**. 407 (1908); **56**. 212 (1908).

Neuerdings wird die Frage erörtert, ob der Sechskohlenstoffzucker mancher Nukleinsäuren in Beziehung zum Glukal[1]), einer Verbindung der Formel $C_6H_{10}O_4$, steht.[2])

Nachdem wir nunmehr die Konstitution der einzelnen Bausteine der Nukleinsäuren kennen gelernt haben, ergibt sich ganz von selbst die Frage, in welcher Weise die einzelnen Verbindungen in diesen verknüpft sind. Es ist auch hier wie bei den Proteinen versucht worden, durch stufenweisen Abbau der einzelnen Nukleinsäuren zu Produkten zu gelangen, die noch mehrere Bausteine gebunden enthalten. Das Studium derartiger Bruchstücke mußte ohne Zweifel zu Anhaltspunkten über die Struktur des Ausgangsmateriales selbst führen. Der ganzen Forschung auf diesem Gebiete kam die Beobachtung zu Hilfe, daß einfachere, den Nukleinsäuren sehr nahe stehende Verbindungen zum Studium der Verkettung der einzelnen Bausteine zur Verfügung standen. Es handelt sich in erster Linie um die von *J. Liebig*[3]) im Fleischextrakt aufgefundene Inosinsäure. Sie enthält je ein Molekül Phosphorsäure, d-Ribose und Hypoxanthin. Es ist nun geglückt[4]), dieses Nukleotid einerseits in eine Verbindung zu zerlegen, die Phosphorsäure und d-Ribose enthält und andrerseits in eine solche, in der die Pentose mit Hypoxanthin verknüpft ist. Man kann diese aus zwei Bausteinen zusammengesetzten Produkte, da sie ein Kohlehydrat enthalten, als Glukoside auffassen und sie dementsprechend nach dem Vorschlage von *Levene* Nukleoside nennen.[5])

Die Inosinsäure liefert bei der teilweisen Hydrolyse die Nukleoside d-Ribose-phosphorsäure und d-Ribose-hypoxanthin. Die letztere Verbindung ist Inosin genannt worden. Zweckmäßiger ist die Bezeichnung Hypoxanthosin:



d-Ribose-phosphorsäure

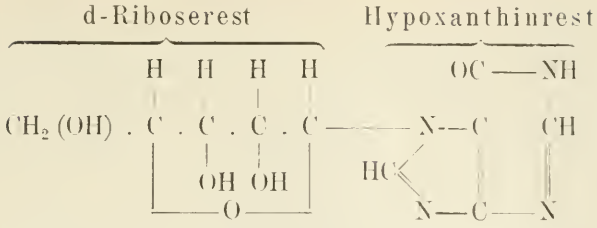
[1]) Vgl. *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 196 (1914).

[2]) Vgl. *R. Feulgen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **100**. 241 (1917). — *R. Feulgen* und *G. Landmann:* Ebenda. **102**. 262 (1918). — Vgl. auch S. 26 und 27.

[3]) *J. v. Liebig: Liebigs* Annalen. **62**. 317 (1847). — *Gregori:* Ebenda. **64**. 106 (1847). — *F. Haiser:* Monatsh. f. Chemie. **16**. 190 (1895). — *F. Bauer: Hofmeisters* Beitr. **10**. 345 (1907). — *C. Neuberg* und *B. Brahn:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 5. 478 (1907). — *F. Haiser* und *F. Wenzel:* Ebenda. **29**. 161 (1908); **30**. 147, 377 (1909); **31**. 357 (1910).

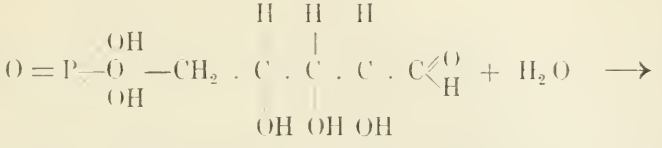
[4]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 335, 1198 (1909); **43**. 3162 (1910); **44**. 746 (1911).

[5]) Vgl. über die Synthese von Nukleosiden: *Emil Fischer* und *B. Helferich:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 210 (1914). — *Emil Fischer, B. Helferich* und *P. Ostmann:* Ebenda. **53**. 873 (1920). — *B. Helferich* und *M. v. Kühlwein:* Ebenda. **53**. 17 (1920).

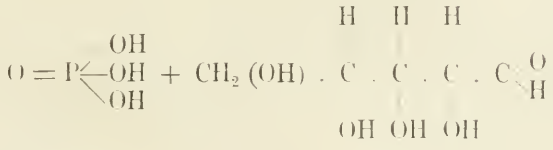


d-Ribose-hypoxanthin = Inosin = Hypoxanthosin.

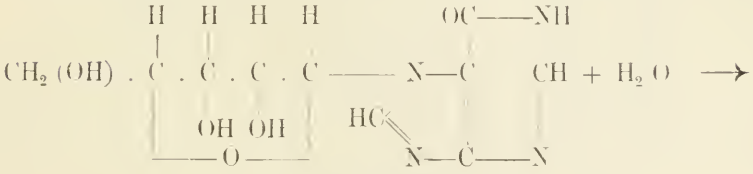
Noch unentschieden ist, ob die Ribose mit der Purinbase in 7- oder 8-Stellung verbunden ist.[1]) Beide Verbindungen zerfallen unter Wasseraufnahme in ihre Anteile:



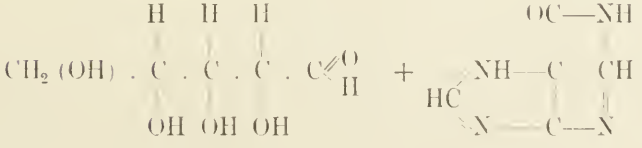
d-Ribose-phosphorsäure



Phosphorsäure d-Ribose



d-Ribose-hypoxanthin

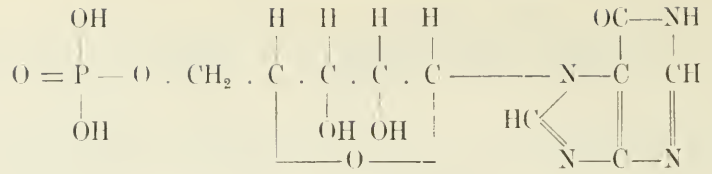


d-Ribose Hypoxanthin.

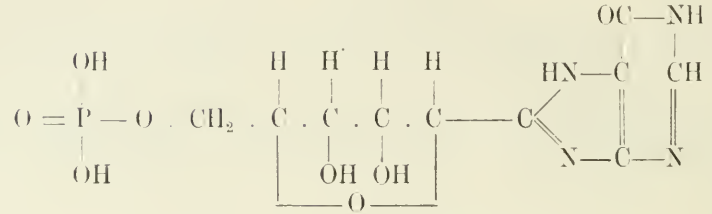
Die Inosinsäure muß nach dem Ergebnis der teilweisen Hydrolyse somit die folgende Struktur besitzen:

---

[1]) Vgl. hierzu *Richard Burian:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 696, 708 (1904); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **51**. 425 (1907). — *Hans Fischer:* Ebenda. **60**. 69 (1909).

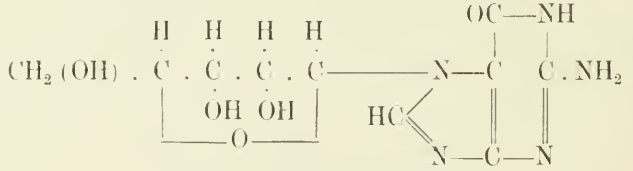


oder



Der Komplex Phosphorsäure-Kohlehydrat-Purin oder -Pyrimidin ist von *Levene* als Nukleotid bezeichnet worden. Ist er nur einmal vorhanden, dann spricht man von Mononukleotiden. Finden sich jedoch mehrere solcher Nukleotidkomplexe in einem Molekül vereinigt, dann wird das durch die Bezeichnung Polynukleotid zum Ausdruck gebracht. Kennt man die Anzahl der am Aufbau einer bestimmten Nukleinsäure beteiligten Nukleotide, dann wird man genauere Namen, wie Di-, Tri-, Tetra- usw. -nukleotide wählen. Ganz allgemein sind die Nukleinsäuren nach dieser Art der Bezeichnung als Polynukleotide aufzufassen.

Ein weiteres, bis jetzt bekanntes Mononukleotid ist die Guanylsäure. Sie ist von *Ivar Bang*[1]) in der Pankreasdrüse entdeckt worden.[2]) Bei ihrer Spaltung erhält man je ein Molekül Phosphorsäure, d-Ribose und Guanin. Bei der teilweisen Hydrolyse sind die beiden Glukoside d-Ribose-phosphorsäure und d-Ribose-guanin = Guanosin:



Guanosin.

erhalten worden.[3]) Der Guanylsäure muß daher eine der Inosinsäure ähnliche Konstitution zukommen[4]), nur findet sich an Stelle des Hypoxanthins Guanin. Außerdem scheint nach neueren Ergebnissen die Bindung zwischen der d-Ribose und der Phosphorsäure eine andere als bei der Inosinsäure zu sein. Sicher wird auch bei diesen Verbindungen erst die Synthese ein endgültiges Urteil über ihre Konstitution ergeben. Bemerkt sei noch, daß

[1]) *Ivar Bang:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 133 (1898); **31**. 411 (1900). — *Ivar Bang* und *C. A. Raaschou: Hofmeisters* Beitr. **4**. 175 (1903). — Vgl. auch *W. Jones* und *L. G. Rowntree:* Journ. of biol. Chem. **4**. 289 (1908). — *Walter Jones:* Ebenda. **12**. 31 (1912).

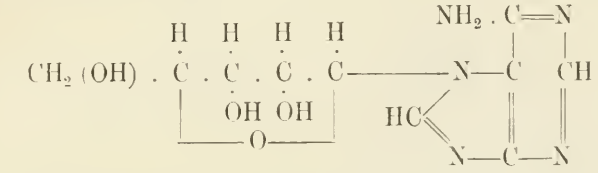
[2]) Vgl. ihre Eigenschaften bei *R. Feulgen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **106**. 249 (1919).

[3]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 2469 (1909); Biochem. Zeitschr. **28**. 127 (1910).

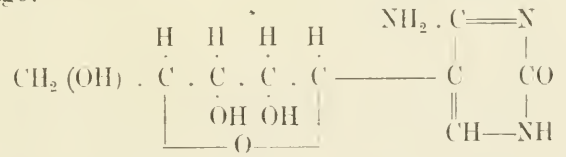
[4]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Biochem. Zeitschr. **28**. 127 (1910). — Vgl. auch *H. Steudel* und *P. Brigl:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **68**. 40 (1910).

Guanosin in freiem Zustand aus der Pankreasdrüse gewonnen worden ist. Es kommen somit in der Natur freie Nukleoside vor. Ferner erwies sich das in Pflanzen aufgefundene Vernin[1]) als Guanosin. Es läßt sich durch Desaminierung in Xanthosin, d. h. eine Verbindung von d-Ribose mit Xanthin überführen. Auch durch Fermente wird diese Umwandlung bewirkt.[2])

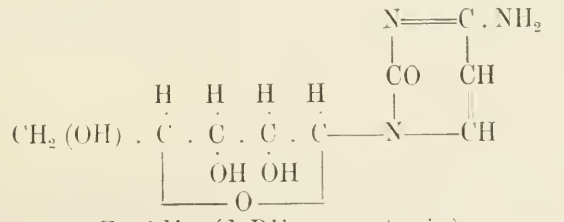
Wir haben bereits erwähnt, daß man die Nukleinsäuren als aus mehreren Nukleotiden bestehend aufgefaßt und deshalb als Polynukleotide bezeichnet hat. Daß diese Bezeichnung zurecht besteht, geht daraus hervor, daß es geglückt ist, aus Nukleinsäuren sowohl Nukleotide als Nukleoside[3]) zu gewinnen. Aus Hefenukleinsäure[4]) sind Guanosin und Adenosin erhalten worden.[5]) Das letztere Nukleosid stellt eine Verbindung zwischen d-Ribose und Adenin dar. Es hat die folgende Struktur:



Adenosin konnte durch Desaminierung in Inosin, d. h. in Hypoxanthosin, übergeführt werden. Auch Organfermente vermögen diese Umwandlung zu vollziehen.[6]) In der Mutterlauge der beiden Nukleoside fanden sich noch Produkte, die Pyrimidinbasen gebunden enthalten. Sie sind Zytidin und Uridin genannt worden. Am Aufbau dieser beiden Verbindungen sind Zytosin bzw. Urazil und d-Ribose beteiligt.[7]) Über die Art der Verknüpfung der Pyrimidinbasen mit dem Kohlehydrat sind wir noch nicht genau unterrichtet. Es kommen folgende Strukturmöglichkeiten in Frage:

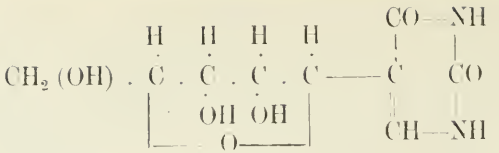


oder

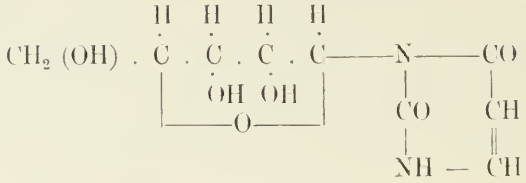


Zytidin (d-Ribose-zytosin).

[1]) *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 128 (1910).
[2]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Biochem. Zeitschr. **28**. 126 (1910).
[3]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Journ. of biol. Chem. **12**. 421 (1912).
[4]) Ihr Entdecker ist *Altmann:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 529 (1889).
[5]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 2474, 2703 (1909); **43**. 3150 (1910).
[6]) *W. Jones:* Journ. of biol. Chem. **9**. 169 (1911). — *S. Amberg* und *W. Jones:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 407 (1911).
[7]) *P. A. Levene* und *F. B. La Forge:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 608 (1912).



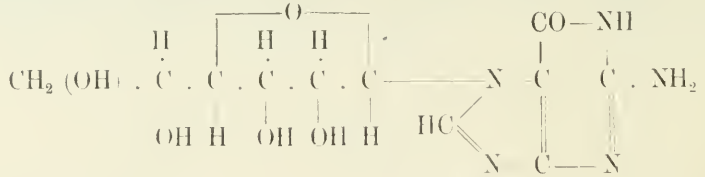
oder



Uridin (d-Ribose-urazil).

Ferner ist es geglückt, aus Hefenukleinsäure auch Verbindungen von Zytidin[1]) und Uridin[2]) mit Phosphorsäure zu gewinnen. Neben diesen Nukleotiden sind noch die folgenden isoliert worden: Adenosin-[3]) und Guanosinphosphorsäure.[4])

Aus Nukleinsäure, die aus der Thymusdrüse abgetrennt worden war, ist eine Thymin-hexose-phosphorsäure isoliert worden.[5]) Diese Verbindung ist in ihrer Zusammensetzung nach unter die Nukleotide einzureihen. Sie liefert bei der vollständigen Spaltung Thymin, Lävulinsäure und Phosphorsäure. Ein weiteres aus Thymusnukleinsäure isoliertes Nukleotid stellt die Zytosin-hexose-phosphorsäure dar.[6]) Ferner ist ein Guaninhexosid aus der gleichen Nukleinsäure abgespalten worden.[7]) Es kommt ihm folgende Struktur zu:



Endlich sei noch erwähnt, daß die aus Weizenembryonen gewonnene Tritikonukleinsäure[8]) bei der teilweisen Hydrolyse auch Nukleoside, und zwar Guanosin und Adenosin ergab.[9]) Ferner wurde Zytidin gewonnen.

[1]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 1027 (1911); Journ. of biol. Chemie. **124**. 11 (1912). — *S. J. Thannhauser* und *H. Dorfmüller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **104**. 65 (1918).

[2]) *S. J. Thannhauser* und *H. Dorfmüller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **100**. 121 (1917). — *P. A. Levene:* Journ. f. biol. Chemie. **33**. 425 (1918); **40**. 415 (1919).

[3]) *Walter Jones* und *R. P. Kennedy:* J. Pharm. and experim. Ther. **12**. 253 (1918); **13**. 45 (1919).

[4]) *P. A. Levene:* Journ. f. biol. Chem. **39**. 77 (1919); **40**. 171 (1920); **41**. 483 (1920).

[5]) *P. A. Levene* und *J. A. Mandel:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **41**. 1905 (1908).

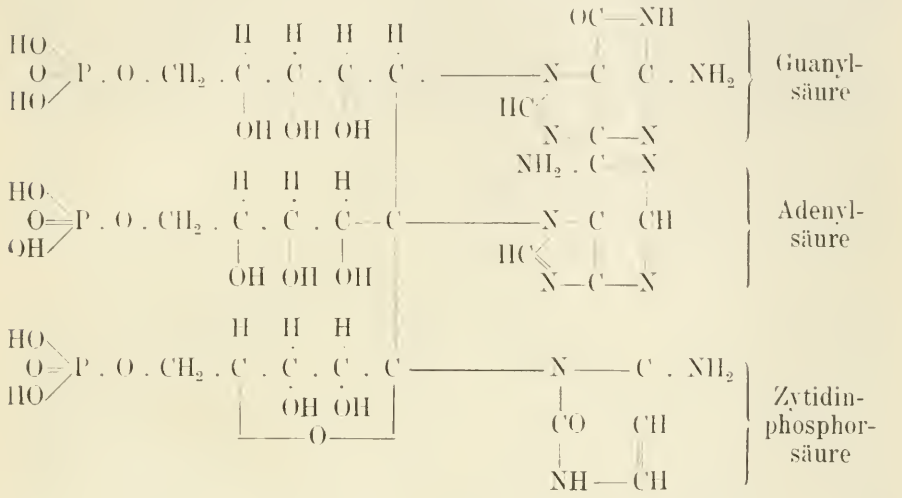
[6]) *S. J. Thannhauser* und *B. Ottenstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **114**. 39 (1921).

[7]) *P. A. Levene* und *W. A. Jacobs:* The Journ. of biol. Chem. **12**. 377 (1912). — Vgl. auch *John A. Mandel* und *Edward K. Dunham:* Ebenda. **11**. 85 (1912).

[8]) *Thomas B. Osborne* und *Isaac F. Harris:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 85 (1902); Annal. Report of the Connecticut agricult. experim. Station. 305 (1900); 365 (1901); Journ. of the Americ. Chem. Soc. **22**. 379 (1900).

[9]) *P. A. Levene* und *F. B. La Forge:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 3164 (1910).

Aus den mitgeteilten Feststellungen geht klar hervor, daß in der Nukleinsäure Nukleotide bekannter Struktur enthalten sind. Es bleibt nun noch die Frage, in welcher Art und Weise sie in den einzelnen Nukleinsäurearten unter einander zu Polynukleotiden vereinigt sind, und welche Nukleotide und in welcher Anzahl diese im einzelnen Molekül auftreten. Auch nach dieser Richtung sind bedeutsame Fortschritte erzielt. Es ist gelungen, Hefenukleinsäure in Uridinphosphorsäure und ein Trinukleotid[1,2]) aufzuspalten. Von dem letzteren hat *Thannhauser* folgende Strukturformel entworfen:



Guanosyl-adenosyl-zytidyl-triphosphorsäure.

Durch Hydrolyse der genannten Verbindung konnten zwei kristallisierte Produkte erhalten werden. Das eine erwies sich als Zytidinphosphorsäure[3]) und das andere als das Dinukleotid der Guanosinadenosinphosphorsäure.[4]) Schließlich ist es auch geglückt[5]), ein Purinnukleotid aus den Spaltprodukten des erwähnten Trinukleotides zu isolieren, nämlich die Adenosinphosphorsäure:

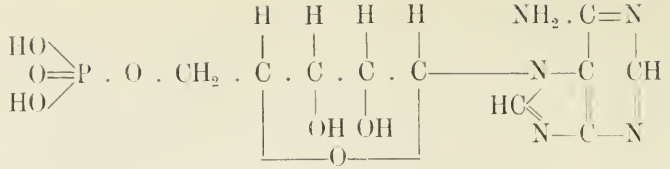
[1]) *S. J. Thannhauser* und *G. Dorfmüller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **100**. 121 (1917).

[2]) Die von *Thannhauser* und *Dorfmüller* eingeführte Bezeichnung Triphosphornukleinsäure für diese Verbindung erscheint mir nicht besonders glücklich gewählt zu sein. Unter Nukleinsäure verstehen wir ein Polynukleotid. Damit sind die Phosphorsäuremoleküle mit eingeschlossen. Man wird, um allen Mißverständnissen vorzubeugen, die Bausteingruppen mit der Angabe, wieviele Nukleotide vereinigt sind, anführen müssen.

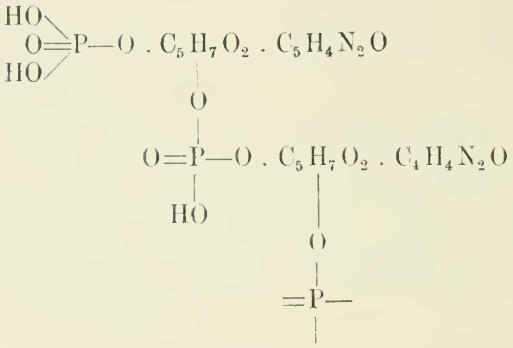
[3]) Vgl. auch *S. J. Thannhauser* und *G. Dorfmüller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **104**. 65 (1919).

[4]) *S. J. Thannhauser* und *G. Dorfmüller:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **51**. 467 (1918).

[5]) *S. J. Thannhauser:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **107**, 157 (1919). — Vgl. ferner *Walter Jones* und *A. E. Richards:* Journ. of biol. Chemie. **20**. 25 (1915). — *Walter Jones* und *B. E. Read:* Ebenda. **29**. 111, 123 (1917). — *P. A. Levene:* Journ. of biol. Chem. **31**. 591 (1917); **33**. 229, 425 (1918); **40**. 415 (1919); **41** 19, 483 (1920).



Sind wir auch zur Zeit über den allgemeinen Plan des Aufbaues der Nukleinsäuren ganz gut unterrichtet, so darf doch nicht übersehen werden, daß wir über die Art und Weise, wie die Nukleotide im Polynukleotid untereinander verknüpft sind, noch keine bestimmten Angaben machen können. Es stehen sich verschiedene Ansichten gegenüber. *Levene*[1]) ist der Ansicht, daß die Phosphorsäuremoleküle in den Polynukleotiden durch zweifache Veresterung mit den Kohlehydratgruppen vereinigt sind:



Thannhauser[2]) dagegen stellt sich vor, daß der von ihm aus der Hefenukleinsäure gewonnene Trinukleotidkomplex (vgl. S. 657) durch ätherartige Sauerstoffbrücken von Kohlehydrat zu Kohlehydrat zusammengehalten wird. Ein solcher soll dann jeweils mit einem Mononukleotid unter Anhydrierung des Phosphorsäurerestes verknüpft sein.[3])

Die Konstitution des aus der Thymusdrüse isolierten Polynukleotides ist auch noch umstritten. Wie schon S. 656 erwähnt, ist es gelungen, aus ihm Nukleotide zu isolieren. Bei vorsichtiger Spaltung ist aus der Thymusnukleinsäure eine Verbindung erhalten worden, Thymosinsäure[4]) genannt, deren Bariumsalz etwa, wie folgt, aufgebaut sein soll:[5])

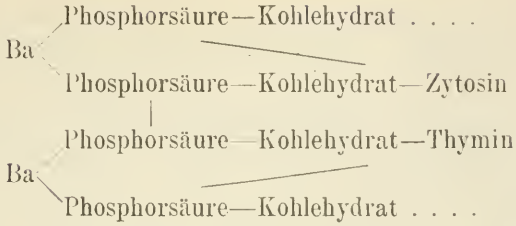
[1]) *P. A. Levene:* Journ. of biol. Chem. **33**. 229 (1918). — Die Angaben von *Walter Jones* und *A. E. Richards:* Journ. of biol. Chem. **20**. 25 (1915) und *Walter Jones* und *B. E. Read:* Ebenda. **29**. 111 (1917), wonach es diesen Forschern gelungen ist, aus Hefenukleinsäure Dinukleotide (Guaninzytosin- und Adeninurazil-dinukleotid) zu isolieren, sind nicht eindeutig. Es ist möglich, daß Gemische von Mononukleotiden vorgelegen haben. Vgl. dazu *P. A. Levene:* Journ. of biol. Chem. **33**. 425 (1918).

[2]) *Thannhauser* und *P. Sachs:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **109**. 177 (1920).

[3]) Vgl. ferner *W. Jones* und *B. E. Read:* J. of biol. Chem. **29**. 111 (1917).

[4]) Dieser von *H. Steudel* vorgeschlagene Name ersetzt die Bezeichnung Thyminsäure.

[5]) *R. Feulgen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **101**. 296 (1918). — Vgl. auch *Steudel* und *S. Reiser:* Ebenda. **111**. 297 (1921). — *S. J. Thannhauser* und *B. Ottenstein:* Ebenda. **114**. 39 (1921).



In der Thymusnukleinsäure selbst würden in dieses Molekül noch Guanin und Adenin einzufügen sein, und zwar in Bindung mit den beiden Kohlehydratgruppen, die in obiger Formel noch nicht besetzt sind.[1])

Die Nukleinsäuren sind nach dem Gewebe oder den Zellen, aus denen sie zum erstenmal isoliert worden sind, benannt worden. Es liegt auf der Hand, daß eine solche Art der Bezeichnung zu Schwierigkeiten führen muß. So begegnen wir z. B. der Angabe, daß in der Pankreasdrüse Thymusnukleinsäure vorkommt! Sobald die Konstitution der einzelnen Nukleinsäuren aufgeklärt sein wird, wird man die bisherigen Namen fallen lassen müssen, um sie durch solche zu ersetzen, die auf die Zusammensetzung der Verbindung Bezug haben und nicht nur an ihre Herkunft erinnern.

Wir kennen eine Thymusnukleinsäure.[2]) Sie ergibt bei der Spaltung, wie schon erwähnt, eine Hexose, die erwähnten Purin- und Pyrimidinbasen und Phosphorsäure. Sie stellt ein weißes Pulver dar, das in kaltem Wasser schwer löslich ist. Dagegen ist sie in Alkalien, in Ammoniak und in Alkalikarbonat und -azetat leicht löslich. Durch Mineralsäuren läßt sich die Nukleinsäure wieder ausfällen. Mit Erdalkalien bildet sie lösliche Neutralsalze. Bei genügender Konzentration erstarren diese Lösungen zu einer Gallerte. Die aus Thymus isolierte Nukleinsäure dreht nach rechts. Wichtig ist die Beobachtung, daß sie schon bei gewöhnlicher Temperatur in saurer Lösung verändert und gespalten wird. Gegen Alkalien ist sie beständiger.

Ferner ist eine Nukleinsäure aus Harn beschrieben.[3]) Ihre Zusammensetzung und ihre Herkunft sind noch nicht genügend festgestellt. Außerdem sind noch Nukleinsäuren aus verschiedenen Organen isoliert worden.[4])

Eingehend untersucht ist ferner, wie S. 656 dargestellt, die aus Hefe dargestellte Nukleinsäure.[5]) Sie ergibt mit Ausnahme der Kohlehyhratgruppe die gleichen Bausteine, wie die Thymusnukleinsäure. Sie dreht auch nach rechts. Das an ihrem Aufbau beteiligte Kohlehydrat ist eine Pentose, und zwar die d-Ribose.

Von Nukleinsäuren der Pflanzenwelt ist bis jetzt nur die aus Weizenkeimlingen isolierte Tritikonukleinsäure[6]) eingehender untersucht worden. Sie ist sehr schwer von Beimengungen zu befreien. Ihre Eigenschaften entsprechen in den meisten Punkten denen der Thymusnukleinsäure. Die

[1]) *R. Feulgen:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **101**. 288 (1918); **104**. 1 (1919).
[2]) Vgl. S. 656, 658.
[3]) *K. A. H. Mörner:* Skand. Arch. f. Physiol. **6**. 372 (1895).
[4]) Vgl. z. B. *J. A. Mandel* und *P. A. Levene:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 140, 151 (1906); **49**. 262 (1906); **50**. 1 (1906).
[5]) Vgl. S. 656.
[6]) Vgl. S. 656. — *Thomas B. Osborne:* The Americ. Journ. of Physiol. **9**. 69 (1903). — *Thomas B. Osborne* und *F. W. Heyl:* Ebenda. **21**. 157 (1908).

Tritikonukleinsäure enthält Phosphorsäure, Guanin, Adenin, Zytosin, Thymin und d-Ribose, außerdem scheint Urazil als primärer Baustein zugegen zu sein.

Wir werden bei der Besprechung des Verhaltens der Nukleinsäuren im tierischen Organismus uns hauptsächlich mit den Umwandlungen ihrer Bausteine beschäftigen. Sobald wir von einer Verbindung ihre Konstitution nicht in allen Einzelheiten genau kennen, erhalten wir auf zahlreiche Fragestellungen keine genaue Antwort. Wir können zurzeit weder die Frage erörtern, in welcher Weise sich die Nukleoproteide der einzelnen Zellarten unterscheiden, und ebensowenig sind vergleichende Studien über die Eigenart einzelner Nukleinsäuren möglich. Es wiederholt sich bei allen zusammengesetzten Verbindungen das gleiche Bild. Wir sind über die Bausteine der einzelnen Substanzen genau unterrichtet. Ferner kennen wir meistens auch die Konstitution von Verbindungen, die mehrere von diesen Bausteinen enthalten. Je höher wir jedoch in der Reihe der Abbau- bzw. Aufbaustufen der betreffenden Verbindung aufsteigen, um so unsicherer werden unsere Kenntnisse. Sie versagen schließlich ganz, wenn wir bei jenem Produkte angelangt sind, das Bestandteil der Zellen ist. Immerhin eröffnet die Kenntnis der Zusammensetzung derartiger, aus mehreren Bestandteilen bestehenden Verbindungen aus einzelnen Bausteinen mit bekannter Konstitution tiefe Einblicke in manche Stoffwechselvorgänge. Vor allem können wir von den Bausteinen aus den weiteren Abbauprodukten bis zu den Stoffwechselendprodukten folgen.

Vorlesung XXXII.

Nukleoproteide. Nukleinsäuren und ihre Bausteine.

2.

Entstehung der Nukleoproteide und der Nukleinsäuren nebst ihren Bausteinen in der Pflanzen- und Tierwelt. Ihr Verhalten im tierischen Organismus. Die Stoffwechselendprodukte der Bausteine der Nukleinsäuren. Störungen des Purinstoffwechsels.

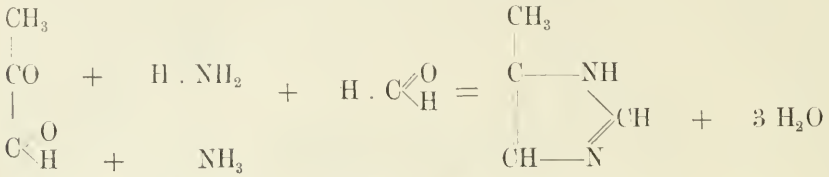
Die Nukleoproteide sind in der Pflanzenwelt ebenso verbreitet, wie in der Tierwelt, sind doch die Kerne der Zellen der ganzen Organismenwelt aus Vertretern dieser Körperklasse aufgebaut. Stets finden wir Eiweißanteile mit Nukleinsäuren gepaart. Sicher bildet die Pflanze die einzelnen Bestandteile der Nukleoproteide für sich, um dann durch ihren Zusammenschluß das fertige Produkt entstehen zu lassen. Die Frage des Aufbaus des Eiweißes in der Pflanzenzelle führten wir auf das Problem der Bildung der einzelnen Aminosäuren zurück. Ebenso müssen wir die Synthese der Nukleinsäuren von derjenigen der einzelnen Bausteine aus studieren. Zwei davon sind in ihrer Herkunft leicht aufzuklären. Es sind dies die Phosphorsäure und das Kohlehydrat. Die erstere wird als Phosphat mit den Wurzeln aufgenommen. Das Kohlehydrat ist ohne Zweifel ein direktes Produkt der Kohlensäure- und Wasserassimilation. Die Pentosen könnten auch durch Abbau einer Hexose etwa über die Glukuronsäure als Zwischenstufe gebildet werden[1]), doch sind für diese Art der Entstehung von Zuckern mit weniger als sechs Kohlenstoffatomen in der Pflanzenwelt keine Anhaltspunkte gegeben.

Es bleibt noch die Frage zu lösen, wie die übrigen Bausteine der Nukleinsäuren, die Purin- und Pyrimidinbasen, gebildet werden. Es ist bis jetzt nicht geglückt, bestimmte Zwischenstufen aufzufinden, die von bestimmten Verbindungen aus zu den genannten Produkten hinführen. Wir müssen uns leider auch hier darauf beschränken, den möglichen Weg zu kennzeichnen. Die Purinbasen enthalten den Imidazolkern. Diesem sind wir schon beim Histidin begegnet. Es ist möglich, daß diese Aminosäure zu den Purinbasen Beziehungen unterhält. Über die mögliche Bildungsweise des Imidazols unterrichten uns Beobachtungen von *Windaus* und *Knoop*[2]) über

[1]) Vgl. S. 27.

[2]) *A. Windaus* und *F. Knoop:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 38. 1166 (1005); *Hofmeisters* Beitr. 6. 592 (1905). Vgl. auch S. 137.

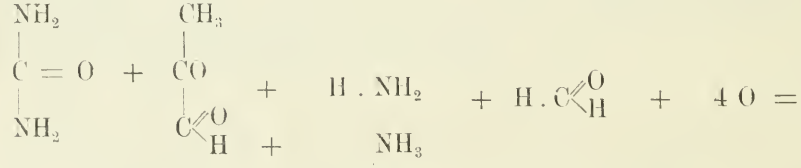
die Entstehung dieser Verbindung bei Belichtung von Glukose und gleichzeitiger Einwirkung von Zinkhydroxydammoniak. Die Bildung des Imidazol- = Glyoxalringes aus Glukose erfolgt höchstwahrscheinlich nach erfolgtem Abbau dieser Verbindung in folgender Weise:



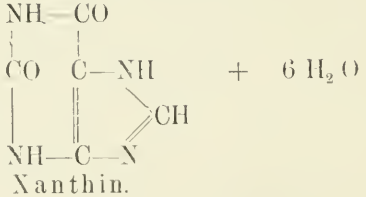
Methylglyoxal | 2 Moleküle Ammoniak | Formaldehyd | Methylimidazol

Methylglyoxal und Formaldehyd entstehen offenbar bei der Spaltung der Glukose. Sie vereinigen sich bei Anwesenheit von Ammoniak zum Imidazolring.

Die beiden genannten Forscher weisen darauf hin, daß man sich die Entstehung von Purinbasen aus den gleichen Bausteinen entstanden denken kann, indem man noch ein Molekül Harnstoff an der Reaktion sich beteiligen läßt:



Harnstoff | Methylglyoxal | 2 Moleküle Ammoniak | Formaldehyd



Xanthin.

Das so entstandene Xanthin könnte zu den übrigen Purinbasen hinführen. Noch leichter als aus Glukose erhält man Imidazole und ferner auch Pyrrole aus Glukosamin.[1]) Von großem Interesse ist das Vorkommen von methylierten Xanthinbasen im Pflanzenreich. Wir haben bereits bei der Besprechung der Betaine die Fähigkeit des Pflanzenorganismus, Methylgruppen anzulagern, hervorgehoben.

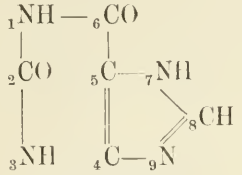
In den Blättern und Bohnen des Kaffeebaumes, in den Früchten von Paulinia sorbilis, im Paraguaytee (Ilex paraguayensis) und in den Kolanüssen findet sich ein 1, 3, 7-Trimethyl-2,6-dioxypurin = Kaffein.[2])

[1]) *H. Pauly* und *E. Ludwig:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**. 170 (1922).

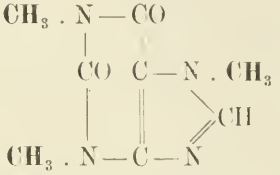
[2]) *Runge:* Phytochemische Entdeckungen. 141 (1820). — *Oudry:* Mag. Pharm. 19. 49 (1827).

Die Kakaobohnen und die Kolanüsse enthalten ein 3, 7-Dimethyl-2, 6-dioxypurin = Theobromin.[1]) Endlich ist aus Tee-Extrakt das Theophyllin = 1, 3-Dimethyl-2, 6-dioxypurin isoliert worden.[2])

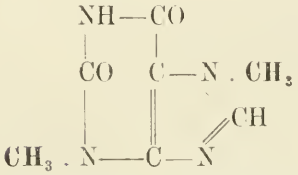
Die Beziehungen dieser Verbindungen zum Xanthin = 2, 6-Dioxypurin ergeben sich aus der folgenden Gegenüberstellung[3]):



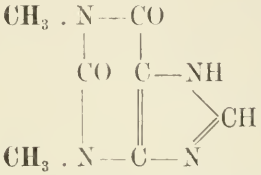
Xanthin



1, 3, 7-Trimethylxanthin = Kaffein



3, 7-Dimethylxanthin = Theobromin



1, 3-Dimethylxanthin = Theophyllin.

Man kann diese Verbindungen auch den Alkaloiden zurechnen. Sie haben alle eine ausgesprochene Wirkung auf die Harnausscheidung. Sie wirken ferner alle auf das Zentralnervensystem und die quergestreifte Muskulatur ein. Es ist noch ein weiteres Alkaloid bekannt, das den Imidazolkern besitzt. Es ist dies das aus Jaborandiblättern (Pilocarpus pennatifolius) gewonnene Pilokarpin.[4])

Über die Entstehung der Pyrimidinbasen in der Pflanzenwelt sind keine Anhaltspunkte vorhanden. Dagegen sind in Pflanzen noch mancherlei Verbindungen aufgefunden worden, die Beziehungen zu Bausteinen der Nukleinsäuren besitzen. Sie gehören entweder dem Ab- oder Aufbau von Purinbasen an. So ist wiederholt Allantoin nachgewiesen worden.[5]) Ferner hat *O. v. Lippmann*[6]) Hydantoin = Glykolharnstoff im Rübensaft aufgefunden. Diese Verbindung steht zur Glykolsäure in der gleichen Beziehung, wie das Allantoin zur Gyloxylsäure:

---

[1]) *Woskresensky:* Journ. f. prakt. Chemie. **23**. 394 (1841); *Liebigs* Anal. **41**, 125 (1842).

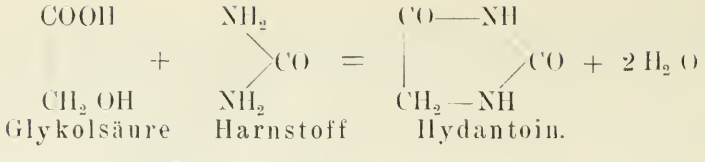
[2]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 298 (1889).

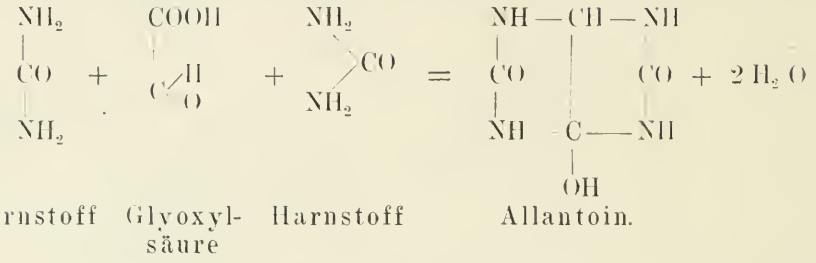
[3]) Vgl. die Synthesen dieser Verbindungen bei *Emil Fischer:* Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). J. Springer. Berlin 1907.

[4]) *Meyer: Liebigs* Ann. **204**. 67 (1880). — *A. D. Jowett:* Proceed. of the Chem. Soc. **21**. 172 (1902). — *A. Pinner:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 1510, 2560 (1905).

[5]) *E. Schulze* und *J. Barbieri:* Journ. f. prakt. Chemie. N. F. **25**. 145 (1882); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 420 (1886). — *Alfred Vogl;* Pharm. Post. **51**. 181 (1918).

[6]) *O. v. Lippmann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **24**. 3299 (1891); **29**. 2652 (1896).

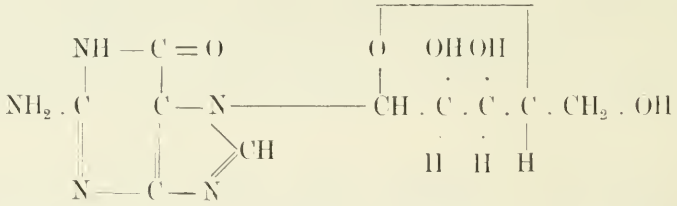




Ob endlich das in Pflanzen aufgefundene Kreatinin[1]) mit den Purinen und insbesondere mit dem Imidazolkern in Beziehung steht, ist hier ebenso unbekannt, wie beim tierischen Organismus.

Der Umstand, daß man in Pflanzen häufig freie Purinbasen, z. B. Adenin[2]) und auch Oxypurine angetroffen hat, beweist ohne Zweifel, daß auch in der Pflanzenzelle ein reger Ab- und Aufbau von Nukleinsäuren stattfindet. Es sind dabei die gleichen Fermente wirksam, wie im tierischen Organismus. Es treten ohne Zweifel auch die gleichen Abbaustufen auf.[3])

Interessant ist das Vorkommen von Nukleosiden im Pflanzenreich. Eine solche Verbindung, das Vernin[4]), erwies sich als Guanosin[5]):



Vernin zerfällt bei der Hydrolyse entsprechend seiner Konstitution in Guanin und in d-Ribose. Man ist noch weiteren derartigen Verbindungen auf der Spur. So gehören Vizin und Konvizin[6]) hierhin.[7]) Beide

[1]) Vgl. z. B.: *H. Tschernorutzky:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **80**. 398 (1912). — *Iwanoff:* Ebenda. **39**. 31 (1903). — *T. Kikkoji:* Ebenda. **51**. 201 (1907). — *W. Zaleski:* Ber. d. Deutsch. Bot. Gesellsch. **29**. 146 (1911). — *E. C. Teodoresco:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **155**. 300, 554 (1912). — *P. de la Blanchardière:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 291 (1913).

[2]) *Sullivan*: Journ. of the Americ. Chem. Soc. **33**. 2035 (1911). — *E. C. Shorey:* Ebenda. **34**. 99 (1912).

[3]) *Ginzaburo Totani*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 113 (1909).

[4]) *E. Schulze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 420 (1885). — *E. Schulze* und *Bosshard:* Ebenda. **10**. 80. (1886); **41**. 455 (1904): **66**. 128 (1910).

[5]) Vgl. dazu S. 654.

[6]) *Ritthausen:* Journ. f. prakt. Chemie. **2**. 336 (1160); **7**. 374 (1873); **59**. 480 (1899); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **9**. 301 (1876). — *Ritthausen* und *Preuss:* Journ. f. prakt. Chemie. **59**. 487 (1899).

[7]) *E. Schulze* und *G. Trier:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 143 (1910); **76**. 145 (1911).

Verbindungen finden sich in Wickensamen und im Rübensaft.[1]) Vizin liefert bei der Hydrolyse 2 Moleküle Glukose und 4, 6-Dioxy-2, 5-diaminopyrimidin.[2])

Der tierische Organismus nimmt mit seiner Nahrung stets alle Bestandteile der Nukleoproteide auf. An eine direkte Überführung der so außerordentlich komplizierten Verbindungen in seine Zellen ist nicht zu denken. Es muß auch bei dieser Klasse von Verbindungen ohne jeden Zweifel dem Umbau ein Abbau vorausgehen. Unsere erste Aufgabe ist, festzustellen, an welchem Orte im tierischen Organismus die Zerlegung der mit der Nahrung aufgenommenen Nukleoproteide einsetzt.

In der Mundhöhle findet keine chemische Veränderung der Nukleoproteide statt. Der Speichel verfügt über keine Stoffe, die einen Abbau dieser Verbindungen herbeiführen können. Im Magen dagegen verändern sie sich. Es ist noch nicht festgestellt, auf welche Art und Weise unter der Wirkung des Magensaftes Eiweiß aus den Nukleoproteiden abgespalten wird. Wir wissen nur, daß ein Teil des in diesen Verbindungen gebundenen Eiweißes bereits im Magen frei wird. Es verbleibt ein unlösliches Produkt, Nuklein genannt. Das abgespaltene Protein wird von Pepsin bzw. Labferment in Pepton verwandelt und verhält sich den Fermenten des Magendarmkanals gegenüber wie jedes andere Eiweiß Das Nuklein erfährt im Darmkanal eine weitere Spaltung. Es wird der Rest des noch an die Nukleinsäure gebundenen Eiweißes abgespalten und vom Trypsin weiter zerlegt. Auch hier wissen wir noch nicht, welches Ferment die Spaltung des Nukleins in die Eiweißanteile und die Nukleinsäure vollzieht.

Es interessiert uns ganz besonders, zu erfahren, was aus der frei gewordenen Nukleinsäure wird. Man glaubte, daß sie unverändert zur Resorption komme. Reagenzglasversuche zeigten jedoch bald[3]), daß zwar der reine Pankreassaft kaum eine Wirkung auf die Nukleinsäuren hat[4]), dagegen vermag der Darmsaft diese Verbindungen in einfachere Komplexe zu spalten.[5]) Diese Wirkung kommt einem besonderen Fermente, der Nukleinazidase oder auch Polynukleotidase[6]) genannt, zu. Es bildet aus der Nukleinsäure Nukleotide. Ob der Abbau über die Bildung wasserlöslicher Nukleotide hinausgeht und z. B. zu Nukleosiden führt, ist

[1]) *O. v. Lippmann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **29**. 2653 (1896).

[2]) *P. A. Levene:* Journ. of Biol. Chem. **18**. 305 (1914); **25**. 607 (1916). — Vgl. auch *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2611 (1914). — *E. Winterstein:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **105**. 258 (1919).

[3]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 452 (1906).

[4]) *Fritz Sachs:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 337 (1905). — *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* l. c. Zitat[4]). — *P. A. Levene* und *F. Medigreceanu:* The Journ. of Biol. Chem. **9**. 375 (1911). — *E. S. London, Alfred Schittenhelm* und *K. Wiener:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 10 (1910); **72**. 459 (1911); **77**. 86 (1912).

[5]) Vgl. hierzu *Nakayama:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 348 (1904). — *Carlo Foà:* Arch. di Fisiol. **4**. 98 (1906). — *P. A. Levene* und *F. Medigreceanu:* The Journ. of biol. Chem. **9**. 375 (1911).

[6]) Früher sprach man von einer Nuklease. Es hat sich jedoch gezeigt, daß mehrere Fermente am Abbau der Nukleinsäuren zu ihren Bausteinen beteiligt sind. Für diese Fermente ist der Name Nukleinase vorgeschlagen worden. Er scheint uns deshalb nicht ganz zweckmäßig, weil ohne Zweifel noch Fermente aufgefunden werden dürften, die das Nuklein spalten. Diesen käme dann nach der gebräuchlichen Nomenklatur der Name Nukleinasen zu.

zweifelhaft.[1]) Über diese letzteren hinaus geht der Abbau im Darmkanal im allgemeinen offenbar nicht. Insbesondere werden keine Purin- und Pyrimidinbasen abgespalten. Man findet diese Verbindungen und insbesondere die ersteren allerdings beständig in den Fäzes. *Martin Krüger* und *Alfred Schittenhelm*[2]) konnten jedoch den Beweis erbringen, daß sie zum Teil von Bakterien, zum Teil von abgestoßenen Darmepithelien herstammen und nicht auf Nukleinsäuren der Nahrung zurückzuführen sind.

Noch fast gar nicht erforscht ist die Frage, ob die Darmflora die Bestandteile der Nukleinsäuren und diese selbst angreift, sie verändert und zu charakteristischen Produkten abbaut. Wir wissen zwar, daß Bakterien die Bausteine der Nukleinsäuren und diese selbst in mannigfaltiger Weise um- und abbauen können.[3]) Es sind uns jedoch keine bestimmten Produkte bekannt, die, wie es bei manchen Aminosäuren der Fall ist, im Darmkanal durch die Einwirkung der Darmflora entstehen und dann unverändert oder nach erfolgter Kuppelung mit bestimmten Verbindungen im Harn erscheinen und sich ohne weiteres auf bestimmte Bausteine zurückführen lassen. Dieser Umstand erschwert begreiflicher Weise die Entscheidung der Frage nach dem Umfang der durch Bestandteile der Darmflora herbeigeführten Veränderungen der im Darmkanal frei werdenden Nukleinsäuren und der aus ihnen hervorgehenden Nukleotide und Nukleoside außerordentlich. Immerhin ist der Schluß berechtigt, daß unter normalen Verhältnissen kaum erhebliche Mengen von Bestandteilen der Nukleinsäuren den Darmbewohnern zum Opfer fallen.[4]) Anders liegen die Verhältnisse, wie wir gleich erfahren werden, wenn Purinbasen verfüttert werden.

Es ist zunächst auffallend, daß der Abbau der Nukleinsäuren nicht bis zu den Bausteinen führt, sondern bei zusammengesetzten Verbindungen halt macht. Da jedoch manche Bestandteile der Nukleinsäuren, wie z. B. die Purinbasen, ganz allgemein außerordentlich schwer löslich sind, so könnte eine Aufspaltung der Nukleotide und Nukleoside in ihre Bestandteile deren Resorption gefährden. In der Tat hat man beobachtet, daß nach Verfütterung von Purinbasen ganz erhebliche Mengen davon im Kot enthalten waren, ja manchmal war der größte Teil dieser Verbindungen gar nicht zur Resorption gelangt.[5]) Ferner wird ein sehr großer Teil davon von Bakterien abgebaut und entgeht so der weiteren Verfolgung.[6]) Diese

---

[1]) Vgl. auch *S. J. Thannhauser:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **91**. 329 (1914). — *S. J. Thannhauser* und *G. Dorfmüller:* Ebenda. **100**. 121 (1917).

[2]) *M. Krüger* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 153 (1902). — *A. Schittenhelm:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **81**. 423 (1904). — *A. Schittenhelm* und *C. Tollens:* Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 30 (1904). — *Martin Krüger* und *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 14 (1905).

[3]) Vgl. hierzu *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 199 (1903). — *A. Schittenhelm* und *F. Schrötter:* Ebenda. **39**. 203 (1903); **41**. 4 (1903). — *H. Plenge:* Ebenda. **39**. 190 (1903).

[4]) Vgl. *E. S. London, A. Schittenhelm* und *K. Wiener:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 86 (1912). — *S. J. Thannhauser* und *G. Dorfmüller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **102**. 148 (1918). — *A. Schittenhelm* und *K. Harpuder:* Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **27**. 29 (1922).

[5]) Vgl. z. B. *Stadthagen: Virchows* Arch. **109**. 390 (1887). — *A. Schittenhelm:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **47**. 432 (1902). — *Walter Hall:* Journ. of Pathol. and Bacteriol. **2**. 246 (1905).

[6]) *V. O. Sirén: Pflügers* Archiv. **157**. 582 (1914). — *S. J. Thannhauser* und *G. Dorfmüller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **102**. 148 (1918).

Feststellung ist zur Beurteilung von Fütterungsversuchen mit Purinbasen sehr wichtig. Man darf allerdings aus dem Verhalten verfütterter Purinbasen nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die normalen Verhältnisse ziehen. Es brauchten ja beim stufenweisen Abbau der Nukleinsäuren immer nur Spuren von einfachsten Bausteinen zu entstehen, die sofort zur Aufnahme gelangen könnten. Der Grund der nicht vollständigen Spaltung der Nukleinsäuren im Darmkanal ist vielleicht darin zu suchen, daß die Nukleotide und Nukleoside im Zellstoffwechsel direkt Verwendung finden können.

Nach allen bisherigen Erfahrungen führt, wie bereits erwähnt, der Abbau der Nukleinsäuren im Darmkanal nur bis zu Nukleotiden und Nukleosiden. Diese kommen dann zur Resorption und schlagen den Blutweg ein.[1]) Im Blute konnten Nukleotide nachgewiesen werden.[2]) Ob solche und Nukleoside von den Zellen direkt zu Synthesen von Polynukleotiden verwendet werden oder, ob diese nur von den Bausteinen der Mononukleotide ausgehen, entzieht sich noch unserer Kenntnis. Wir wissen auch nicht, ob bei der Bildung der Nukleoproteide die Zwischenstufe Nuklein in Erscheinung tritt. Daß im tierischen Organismus beständig Nukleoproteide und insbesondere auch Nukleinsäuren gebildet werden müssen, ist schon durch den Umstand sichergestellt, daß auch das hungernde Tier stets im Harne Produkte ausscheidet, die nur aus den Bausteinen der letzteren Verbindungen hervorgegangen sein können. Die auf diese Weise stets entstehenden Lücken werden ohne Zweifel beständig durch die mit der Nahrung aufgenommenen Bausteine der Nukleinsäuren ausgefüllt.

In den meisten Fällen werden sicher mehr Nukleotide und Nukleoside vom Darme übernommen, als zum Aufbau von Nukleinsäuren benötigt werden. Diese dienen vielleicht zum Teil besonderen Funktionen, zum größten Teil werden sie jedoch bald weiter abgebaut.

Wir haben ohne Zweifel im Verhalten der Bausteine der Nukleinsäuren im tierischen Organismus ganz entsprechende Verhältnisse vor uns, wie bei allen übrigen organischen Nahrungsstoffen. Überall begegnen wir mannigfaltiger Verwertung der einzelnen Verbindungen. Bald wird ein aufgenommener Stoff Baustein von Zellbestandteilen, bald geht er in irgend einer Form in ein Sekret über, bald knüpft er Beziehungen zu allen möglichen anderen Verbindungen an, bald wird er auch direkt bis zu bestimmten Stoffwechselendprodukten abgebaut. Wir stehen bei der Erörterung der Verwertung der Nukleinsäuren im tierischen Organismus den gleichen Schwierigkeiten gegenüber, wie bei den Proteinen bzw. ihren Bausteinen, den Aminosäuren. Es ist bis jetzt nicht bekannt geworden, ob es Orte gibt, an denen Nukleinsäuren oder ihre Bestandteile in irgend einer Form aufgespeichert werden können. Wahrscheinlich ist eine Ablagerung nach allen bisherigen Erfahrungen nicht. Es wäre jedoch möglich, daß jede einzelne Zelle Umsatznukleoproteide bzw. -nukleinsäuren besitzt und außerdem bestimmte Vertreter dieser Klassen von Verbindungen das eigentliche Baumaterial der Zellkerne darstellen. Leider wissen wir gar nichts Genaues über die Rolle, die die Nukleinsäuren bzw. die Nukleoproteide in der Zelle spielen. Es ist uns immer noch ziemlich unbekannt, welche Bedeutung dem Kern bei den Stoffwechselvorgängen der Zellen zukommt.

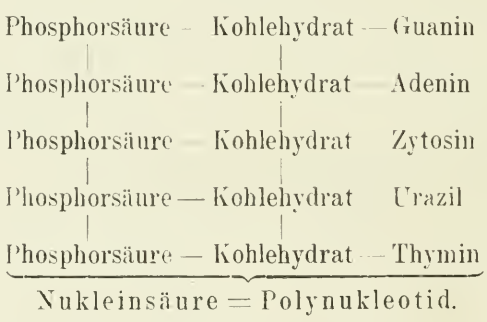
[1]) *J. Biberfeld* und *J. Schmid:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **69**. 292 (1909).
[2]) *Thannhauser* und *Czoniczer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **110**. 307 (1920).

Wir wissen nur, daß er bei der Zellteilung wichtige Funktionen übernimmt und vielleicht bei der Vererbung eine besondere Bedeutung hat.

Wir wollen zunächst versuchen, die Entstehung der Bausteine der Nukleinsäuren in den Zellen zu verfolgen und ferner ihren weiteren Abbau klarzustellen. Zunächst sei bemerkt, daß die verschiedenen Körperzellen Fermente besitzen, um die Nukleinsäuren stufenweise abzubauen. Zunächst werden sie durch Polynukleotidasen[1]) in Nukleotide gespalten. Diese fallen einer weiteren Zerlegung in Nukleoside und Phosphorsäure anheim. Das diesen Abbau vollziehende Ferment ist Nukleotidase genannt worden. Die Nukleoside endlich werden durch die Nukleosidasen in ihre Anteile, nämlich in Zucker und die mit ihm verbundene Base, gespalten.[2])

Es ist von großem Interesse, daß festgestellt werden konnte, daß die Nukleoside bereits vor ihrer Spaltung Veränderungen erleiden können. So kann das Nukleosid Adenosin durch Desaminierung in Hypoxanthosin = Inosin übergeführt werden. Aus Guanosin entsteht in entsprechender Weise Xanthosin.

Das folgende Schema soll die Stufen wiedergeben, die durchlaufen werden, wenn Nukleinsäuren = Polynukleotide in ihre Bausteine zerlegt werden:



Das Polynukleotid zerfällt unter der Wirkung der Polynukleotidase unter Wasseraufnahme in die Nukleotide:

Phosphorsäure	Kohlehydrat	Guanin	Guanylsäure
Phosphorsäure	Kohlehydrat	Adenin	Adenylsäure
Phosphorsäure	Kohlehydrat	Zytosin	Zytidinphosphorsäure
Phosphorsäure	Kohlehydrat	Urazil	Uridinphosphorsäure
Phosphorsäure	Kohlehydrat	Thymin	Thymidinphosphorsäure.

Die Nukleotide werden durch Nukleotidasen in Phosphorsäure und Nukleoside gespalten:

---

[1]) Vgl. hierzu *Araki:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 84 (1903). — *A. Schittenhelm:* Ebenda. **42**. 251 (1904). — *Sachs:* Ebenda. **46**. 337 (1905). — *Justschenko:* Biochem. Zeitschr. **31**. 337 (1911). — *P. de la Blanchardière:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**. 291 (1913).

[2]) Vgl. zur Feststellung dieser Fermente: *P. A. Levene* und *F. Medigreceanu:* Journ. of Biol. Chem. **3**. 65, 375, 389 (1911). — *S. Amberg* und *W. Jones:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 407 (1911). — *Walter Jones:* Journ. of Biol. Chem. **9**. 129, 169 (1911). — *P. A. Levene, W. A. Jacobs* und *F. Medigreceanu:* Ebenda. **11**. 371 (1912).

Guanosin: Kohlehydrat — Guanin	können durch Desaminierung übergehen in	→ Kohlehydrat — Xanthin: Xanthosin
Adenosin: Kohlehydrat — Adenin		→ Kohlehydrat — Hypoxanthin: Hypoxanthosin = Inosin
Zytidin: Kohlehydrat — Zytosin		
Uridin: Kohlehydrat — Urazil		
Kohlehydrat — Thymin		

Die Nukleoside endlich werden durch die Nukleosidasen in ihre Bausteine zerlegt. Adenosin liefert Adenin und Kohlehydrat, Guanosin Guanin und Kohlehydrat, Hypoxanthosin Hypoxanthin und Kohlehydrat und Xanthosin Xanthin und Kohlehydrat. Während die Bildung dieser Bausteine der Nukleinsäuren genau festgestellt worden ist, wissen wir noch nichts Sicheres über das Verhalten derjenigen Nukleoside, an deren Aufbau Pyrimidinbasen beteiligt sind. Wahrscheinlich werden sie durch Fermente besonderer Art ebenfalls in ihre Bausteine zerlegt.

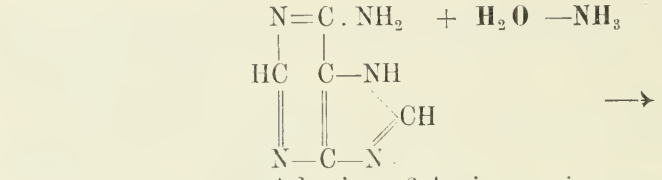
Was nun das weitere Schicksal der einzelnen Bausteine der Nukleinsäuren anbetrifft, so sind wir bis auf die Pyrimidinbasen gut unterrichtet. Über das Verhalten der letzteren im Zellstoffwechsel herrscht noch immer vollständiges Dunkel.[1]) Man könnte daran denken, daß sie in irgend einer Beziehung zu den S. 185 erwähnten noch unbekannten Nahrungsstoffen mit besonderer Wirkung stehen. Die Phosphorsäure kann als Baustein von Zellen dienen. Sie kann z. B. an der Synthese von Phosphatiden teilnehmen. Sie kann jedoch auch als überflüssiger Baustein durch die Nieren ausgeschieden werden. Das Kohlehydrat dürfte sich in seinem weiteren Schicksal in das der übrigen Vertreter dieser Klasse einreihen. Sehr genau verfolgt ist das Verhalten der beiden Purinbasen Adenin und Guanin in den Geweben.

Horbaczewski[2]) stellte fest, daß Organauszüge oder Organbreie von Säugetieren aus den in ihnen enthaltenen Nukleoproteiden durch Abbau ganz verschiedene Produkte liefern, je nachdem man der Luft den Zutritt gestattet oder verwehrt. Im ersteren Fall trat Harnsäure auf, im letzteren wurden bestimmte Oxypurine gefunden. Wir sind jetzt imstande, das Ergebnis dieser Versuche ganz klar zu übersehen. In beiden Versuchen — mit und ohne Luft- bzw. Sauerstoffzufuhr — sind durch die oben geschilderten Fermente Purinbasen aus den vorhandenen Nukleoproteiden bzw. den aus ihnen abgespaltenen Nukleinsäuren gebildet worden. Ist Sauerstoff zugegen, so entsteht Harnsäure, fehlt er, dann erfolgt kein so weitgehender Abbau der genannten Basen. Daß in der Tat ein direkter Zusammenhang

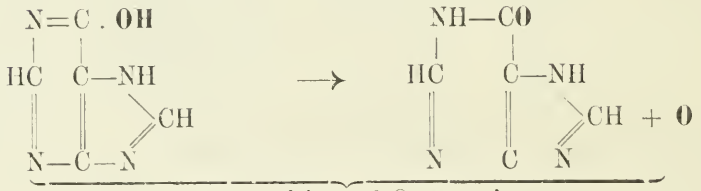
[1]) Vgl. *H. Steudel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 285 (1901).

[2]) *J. Horbaczewski:* Monatshefte f. Chemie. **10**. 624 (1889) **12**. 221 (1891). — Vgl. auch *P. Giacosa:* Atti d. R. Acc. della Szienze di Torino. **25**. 726 (1891). — *W. Spitzer: Pflügers* Archiv. **76**. 192 (1889). — *Hugo Wiener:* Verhandl. d. XVII. Kongr. f. inn. Medizin. 662 (1899) und Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **42**. 375 (1899).

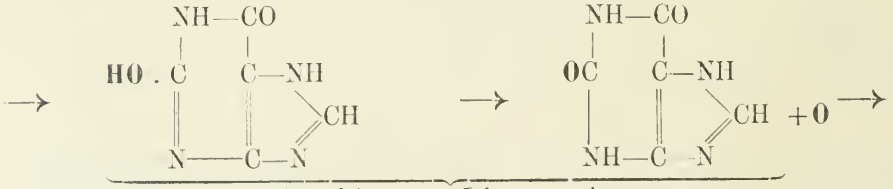
der genannten Art zwischen den Purinbasen und der Harnsäure besteht, bewiesen in eindeutiger Weise vor allem *Alfred Schittenhelm*[1]) und *Walter Jones*.[2]) Diese beiden Forscher zeigten, daß die einzelnen Gewebe über Fermente verfügen, die Adenin und Guanin in charakteristischer Weise verändern. Es ist schließlich auch geglückt, die Fermente von den Zellen abzutrennen. Das wichtigste Ergebnis dieser Versuche ist zunächst, daß die erwähnten Fermente aus Adenin Hypoxanthin bilden. Dieses tritt in Erscheinung, wenn unter Sauerstoffausschluß gearbeitet wird. Ist solcher zugegen, dann treffen wir außerdem Xanthin und schließlich Harnsäure an. Gehen wir von Guanin aus, dann gelangen wir bei Luftausschluß zu Xanthin und bei Zutritt von Sauerstoff zu Harnsäure. Die folgenden Formeln erläutern diese Überführungen der beiden Aminopurine in die entsprechenden Oxypurine und in die Harnsäure:



Adenin = 6-Aminopurin



Hypoxanthin = 6-Oxypurin.

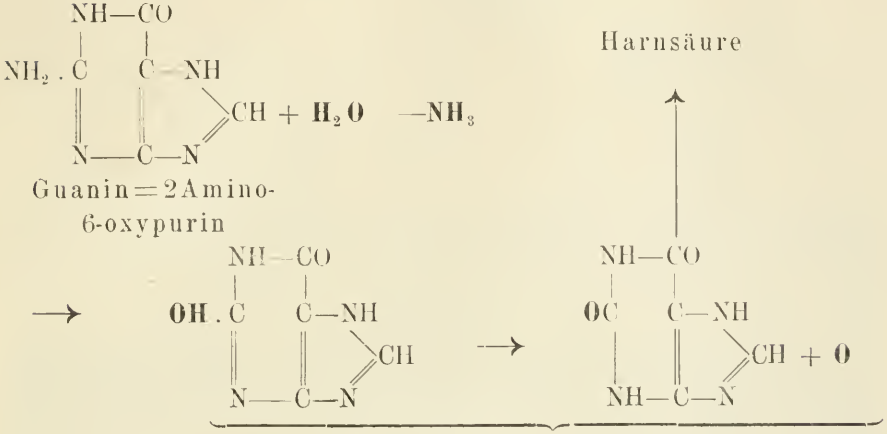


Xanthin = 2,6-Dioxypurin.

[1]) *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 251 (1904); **43**. 228 (1904); **45**. 121, 152 (1905); **45**. 161 (1905); **46**. 354 (1905). — *Alfred Schittenhelm* und *Julius Schmid:* Ebenda. **50**. 30 (1906); Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **4**. 424, 432 (1907). — *Werner Künzel* und *A. Schittenhelm:* Ebenda. **5**. 489, 393 (1908). — *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 53 (1910). — *Alfred Schittenhelm* und *Karl Wiener:* Ebenda. **77**. 77 (1912).

[2]) *Walter Jones:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 101 (1904); **42**. 35 (1904). — *Walter Jones* und *C. L. Partridge:* Ebenda. **42**. 343. (1904). — *Walter Jones* und *M. C. Winternitz:* Ebenda. **44**. 1 (1905). — *Walter Jones:* Ebenda. **45**. 82 (1905). — *Walter Jones* und *C. R. Austrian:* Ebenda. **48**. 110 (1906); Journ. of Biol. Chemistry. **3**. 227 (1907). — Vgl. auch *Lafayette B. Mendel* and *Philip H. Mitchell:* The Amer. Journ. of Physiol. **20**. 97 (1907). — *A. E. Austin:* Journ. of Med. Research. **16**. 71 (1907). — *Walter Jones:* Journ. of Biol. Chem. **9**. 129 (1911). — *Samuel Amberg* und *Walter Jones:* Ebenda. **10**. 81 (1911); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 407 (1911).

Harnsäure = 2, 6, 8-Trioxypurin.



Xanthin = 2, 6-Dioxypurin.

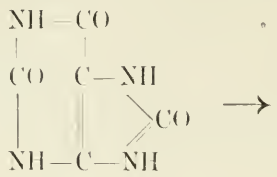
Aus der gegebenen Darstellung ersieht man, daß die Bildung von Hypoxanthin aus Adenin und diejenige von Xanthin aus Guanin in vollständig entsprechender Weise vor sich gehen. Es handelt sich offenbar um eine hydrolytische Desaminierung. Der weitere Abbau erfolgt unter Oxydation. Er bleibt aus, wenn kein Sauerstoff zugeführt wird. Hypoxanthin geht zunächst durch Oxydation in Xanthin über. Dieses wird dann weiter zu Harnsäure oxydiert. In den obigen Formeln ist angeführt, wie die Aminogruppe zunächst durch die OH-Gruppe ersetzt wird und sich dann durch Umlagerung einerseits die NH-Gruppe und andrerseits die CO-Gruppe bildet. Ebenso sind der Sauerstoffeintritt und die Umlagerung in beiden Phasen angegeben. Dazu ist zu bemerken, daß wir natürlich nicht wissen, in welcher Form die einzelnen Verbindungen in Wirklichkeit vorkommen. Es ist wohl möglich, daß sie beide im Organismus vorhanden sind. Nach Beobachtungen von *Thannhauser* und *Ottenstein* über den Abbau von Nukleosiden durch Leberauszug scheinen diese gleichzeitig desaminiert und in ihre Anteile gespalten zu werden.[1])

Es ist von großem Interesse, daß der Mensch und die anthropoiden Affen Harnsäure ausscheiden, während, wie besonders durch die Untersuchungen von *Wiechowski*[2]) gezeigt worden ist, viele Tiere, so der Hund,

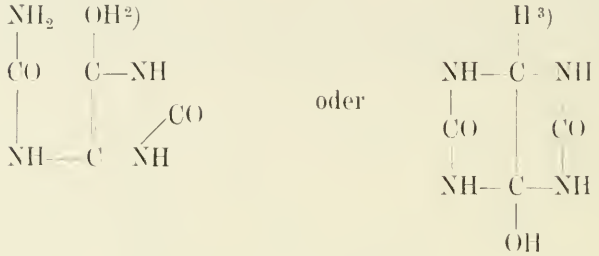
[1]) *S. J. Thannhauser* und *B. Ottenstein:* Zeitschr. für physiol. Chemie. 114. 17 (1921).

[2]) *Wilhelm Wiechowski: Hofmeisters* Beitr. 9. 295 (1907); Biochem. Zeitschr. 25. 431 (1910).

die nicht-anthropoiden Affen[1]) usw., an ihrer Stelle Allantoin bereiten. Diese Verbindung ist als Abbauprodukt der Harnsäure zu betrachten:



Harnsäure



Allantoin.

Die Überführung von Harnsäure in Allantoin wird einem oxydierenden Ferment, Urikase oder urikolytisches Ferment genannt, zugeschrieben.[4])

Das Allantoin, das seiner Bildung aus Glyoxylsäure und zwei Molekülen Harnstoff entsprechend[5]) auch als Glyoxyldiureïd bezeichnet werden kann, ist von *Vauquelin* und *Buniva* im Jahre 1799 in der Amnionflüssigkeit von Kühen und bald darauf von *Lassaigne*[6]) in der Allantoisflüssigkeit entdeckt worden. *Wöhler*[7]) fand das Allantoin später im Harn säugender Kälber. Durch zahlreiche Fütterungsversuche konnte die Beziehung des Allantoins zu den Purinbasen und insbesondere zu der Harnsäure festgestellt werden.[8]) Schließlich wurde auch durch Versuche am überlebenden Organ

---

[1]) *Andrew Hunter* und *Maurice H. Givens:* Journ. of biol. Chem. **13**. 371 (1921).

[2]) Vgl. *Lafayette, B. Mendel* und *H. D. Dakin:* Journ. of biol. Chem. **7**. 153 (1910).

[3]) *R. Behrend: Liebigs* Annalen. **333**. 144 (1904); **365**. 21 (1909); vgl. auch *H. D. Dakin:* J. Chem. Soc. **107**. 434 (1915).

[4]) Vgl. hierzu *Stockvis:* Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde. **2**. 268 (1860). — *Hugo Wiener:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **42**. 375 (1889); Zentralbl. f. Physiol. **18**. 690 (1905). — *A. E. Austin:* Journ. of Medical Research. **15**. 309 (1906); **16**. 71 (1907). — *Werner Künzel* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **5**. 389 (1908). — *W. Wiechowski* und *H. Wiener: Hofmeisters* Beitr. **9**. 247 (1907). — Vgl. auch *Vittorio Scaffidi:* Biochem. Zeitschr. **18**. 506 (1909); **25**. 415 (1910). — *F. Batelli* und *L. Stern:* Biochem. Zeitschr. **19**. 219 (1909).

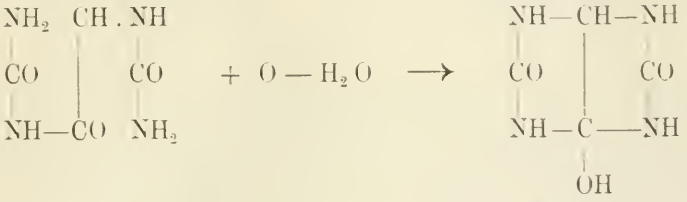
[5]) Vgl. S. 664.

[6]) *Lassaigne:* Annales de Chim. et de Physique. **17**. 301 (1821).

[7]) *F. Wöhler: Liebigs* Annalen. **70**. 229 (1849); **88**. 100 (1853).

[8]) *E. Salkowski:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **9**. 719 (1876); Zeitschr. für physiol. Chemie. **35**. 495 (1902); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **36**. 929 (1898). — *O. Minkowski:* Ebenda. **19**. Nr. 19 (1898); Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **41**. 393 (1898). — *Theodor Cohn:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 507 (1898). — *J. Pohl:* Ebenda. **48**. 367 (1902). — *Lafayette B. Mendel* und *Benjamin White:* American Journ. of Physiol. **12**. 85 (1895). — *F. P. Underhill* und *J. S. Kleiner:* Journ. of biol. Chem. **4**. 165 (1907). — *W. Wiechowski: Hofmeisters* Beitr. **11**. 109 (1908). — *A. Schittenhelm* und *P. Seisser:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **9**. 295 (1907).

eindeutig bewiesen, daß Harnsäure in Allantoin übergeführt wird.[1] Allerdings muß die Einschränkung gemacht werden, daß in Übereinstimmung mit den sonstigen Beobachtungen über das Verhalten der Harnsäure im Organismus des Menschen bei keinem seiner Organe diese Umwandlung festgestellt werden konnte. Die Leber von Hunden wandelt auch Glykolyl-diharnstoff in Allantoin um[2]:



Glykolyl-diharnstoff Allantoin.

Die Versuche mit Organen, Organauszügen und aus Zellen isolierten Fermenten ergeben somit ein recht klares Bild des Abbaus der Purinbasen. Sie allein können jedoch nicht ohne weiteres einen Einblick in das Verhalten dieser Verbindungen im Zellstoffwechsel geben. Wir haben schon mehrfach betont, daß es unumgänglich notwendig ist, jeden einzelnen Zellvorgang unter verschiedenen Versuchsbedingungen zu verfolgen. Erst dann, wenn die Ergebnisse verschiedenartiger Versuche sich decken, darf der Schluß gezogen werden, daß eine bestimmte Art des Ablaufs von Stoffwechselvorgängen der Wirklichkeit entspricht. Es sind, um weitere Erfahrungen zu sammeln, Fütterungsversuche mit Purinbasen ausgeführt worden. Adenin erscheint zum Teil unverändert im Harn. Beim Menschen führt es zur Vermehrung der Harnsäure.[3] Der Abbau dieses Aminopurins ist nicht immer der gleiche. Man fand nämlich bei Hunden nach Verfütterung von Adenin in den Nieren Ablagerungen von 6-Amino-2, 8-dioxypurin[4]:

Adenin = 6-Aminopurin 6-Amino-2, 8-dioxypurin.

Ferner fand *Schittenhelm*[5] beim Digerieren von Guanin mit einem Auszug aus Schweinemilz 2-Amino-6, 8-dioxypurin:

---

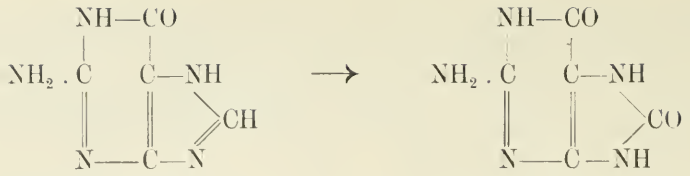
[1] *W. Wiechowski: Hofmeisters* Beitr. **9**. 295 (1907). — Vgl. auch *C. S. Venable* [Journ. Americ. Chem. Soc. **40**. 1099 (1918)] über Aufspaltung der Harnsäure in Allantoin und Carbonyldiharnstoff durch H_2O_2.

[2] *H. Eppinger: Hofmeisters* Beitr. 6. 287 (1905).

[3] *M. Krüger* und *J. Schmid;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 549 (1901/02).

[4] *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **41**. 406 (1898). — *A. Nikolaier:* Zeitschr f. klin. Med. **45**. 359 (1902). — *A. Schittenhelm:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm **47**. 432 (1902). — *Erich Ebstein* und *E. Bendix; Virchows* Archiv. **178**. 464 (1904).

[5] *Alfred Schittenhelm;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 354 (1905); Deutsches Arch. f. klin. Med. **89**. 266 (1906).



Guanin = 2-Amino-6-oxypurin

2-Amino-6, 8-dioxypurin.

Sowohl aus dem 6-Amino-2, 8-dioxypurin als auch aus dem 2-Amino-6, 8-dioxypurin kann nach Desaminierung Harnsäure entstehen. Es kann somit der Abbau des Adenins und Guanins einmal durch die hydrolytische Desaminierung eröffnet werden und dann unter Oxydation über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure führen. Ferner ist die Möglichkeit gegeben, daß die beiden Purinbasen zuerst oxydiert und erst nachträglich ihrer Aminogruppe beraubt werden. Im letzteren Falle kann sich die Oxydation beim Adenin auch in zwei Phasen vollziehen. Es könnte zunächst 6-Amino-2-oxypurin bzw. 6-Amino-8-oxypurin entstehen und erst dann das 2, 8-Dioxypurin gebildet werden. Diese Zwischenstufen ließen sich jedoch noch nicht feststellen.

Wird Kaninchen Guanin subkutan oder intravenös zugeführt, dann kommt es zur Ausscheidung von Xanthin und von Harnsäure.[1]) Die Prüfung des Verhaltens dieses Aminopurins im tierischen Organismus stößt auf große Schwierigkeiten, weil es außerordentlich schwer löslich ist. Aus diesem Grunde haben Fütterungsversuche beim Menschen keine eindeutigen Resultate ergeben.[2]) Verfüttert man Hypoxanthin, dann gehen bis 60% der zugeführten Menge beim Menschen in Harnsäure über.[3]) Xanthin liefert gleichfalls Harnsäure.[4]) Versuche mit Adenosin und Guanosin ergaben bei subkutaner Zufuhr beim Kaninchen eine Zunahme von Allantoin, beim Menschen eine solche von Harnsäure im Harn.[5])

Die Fütterungsversuche stehen somit im Einklang mit den mit Organen gemachten Beobachtungen. Sie ergänzen sich in ausgezeichneter Weise, indem die Versuche im Reagenzglas vor allem die einzelnen Zwischenstufen, die beim Abbau jeder einzelnen Purinbase durchlaufen werden, klar erkennen lassen, während der Stoffwechselversuch meistens nur die Endprodukte wiedergibt.

Der Abbau der Purinbasen ist wohl niemals ein vollständiger. Man findet stets im Harn neben Harnsäure und Allantoin noch Oxypurine, ja unter Umständen auch Aminopurine. So sind Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin im Harn aufgefunden worden. Ferner findet man auch methylierte Purinbasen. So sind das 7-Methylderivat des Guanins = Epi-

[1]) *A. Schittenhelm* und *E. Bendix:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 365 (1904/05)

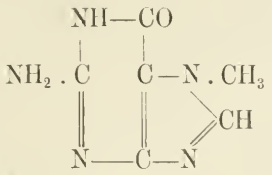
[2]) *R. Burian* und *H. Schur: Pflügers* Archiv. **80**. 317 (1900). — *M. Krüger* und *J. Schmid:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 563 (1901/02).

[3]) *R. Burian* und *H. Schur: Pflügers* Archiv. **80**. 241 (1900). — *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **41**. 375 (1898). — *M. Krüger* und *J. Schmid;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 549 (1901/02).

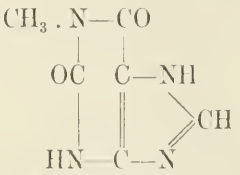
[4]) *M. Krüger* und *J. Schmid:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 549 (1901/02).

[5]) *S. J. Thannhäuser* und *A. Bommes:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **91**. 336 (1914).

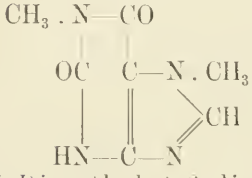
guanin[1]), das 1-Methylxanthin[2]), das 1, 7-Dimethyl-xanthin = Paraxanthin[3]) und das 7-Methylxanthin = Heteroxanthin[4]) beobachtet worden. Ferner hat man 3-Methylxanthin nach Einnahme von methylierten Xanthinen (Theophyllin, Theobromin, Kaffein) festgestellt. Die folgenden Formeln geben die Struktur dieser Verbindungen wieder:



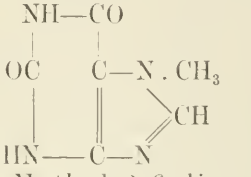
7-Methyl-2-amino-6-oxypurin = Epiguanin



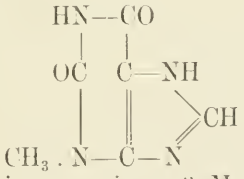
1-Methyl-2, 6-dioxypurin = 1-Methylxanthin



1, 7-Dimethyl-2, 6-dioxypurin = 1, 7-dimethylxanthin = Paraxanthin



7-Methyl-2, 6-dioxypurin = 7-Methylxanthin = Heteroxanthin.



3-Methyl-2, 6-dioxypurin = 3-Methylxanthin.

Die Herkunft der methylierten Amino- und Oxypurine ist zum Teil festgestellt. So liefert Theobromin = 3, 7-Dimethyl-2, 6-dioxypurin 7-Methylxanthin.[5]) Daneben tritt auch 3-Methylxanthin auf. Diese letztere Verbindung wird auch im Harn angetroffen, wenn man Theophyllin = 1, 3-Dimethyl-2, 6-dioxypurin verfüttert.[6]) Nach Eingabe

[1]) *M. Krüger* und *Wulff:* Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 27. Juli 1894 (1893/94). — *M. Krüger* und *G. Salomon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 387 (1898); **26**. 389 (1898/99).

[2]) *M. Krüger* und *G. Salomon;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 364 (1898); **26**. 358 (1898/99).

[3]) *Thudichum:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 415 (1887); Compt. rend de l'acad. des sciences. **106**. 1805 (1888). — *G. Salomon:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 426 (1882); Ber. d. Deutschen Chem Gesellsch. **16**. 195 (1883); *Virchows* Archiv. **125**. 554 (1891).

[4]) *M. Krüger* und *G. Salomon;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 364 (1598); **26**. 358 (1898/99).

[5]) *M. Krüger* und *J. Schmidt;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 1 (1902).

[6]) *St. Bondzynski* und *R. Gottlieb:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **36** 45 (1895); Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **28**. 1117 (1895). — *M. Krüger* und *P. Schmidt:* Ebenda. **32**. 2677 (1899). — *M. Krüger* und *J. Schmid;* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **45**. 259 (1901).

von Kaffein = 1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-dioxypurin findet man im Harn von Kaninchen Paraxanthin und ferner 1- und 7-Methylxanthin.[1] Daneben tritt unverändertes Kaffein auf. Hunde bereiten aus Kaffein Theobromin 3-Methylxanthin und 3, 7-Dimethylxanthin.[2]

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß der tierische Organismus imstande ist, Methylgruppen abzuspalten. Es ist auch gelungen, aus Organbrei zugesetzten, mehrfach methylierten Xanthinbasen Verbindungen mit weniger Methylgruppen zu erhalten.[3] Es ist von größtem Interesse, daß die einzelnen Tierarten nach Eingabe von Methylpurinen ganz verschiedene Mengen an den einzelnen Abbaustufen im Harn zur Ausscheidung bringen. So enthielt der Harn vom Hunde nach Eingabe von Theobromin 51·35% unveränderte Substanz, 2·89% 3-Methyl-xanthin und 0·62% 7-Methyl-xanthin. Beim Kaninchen fanden sich nach Verfütterung von Theobromin 16·05% unveränderte Verbindung, 14·31% 7-Methyl-xanthin und 0·91% 3-Methyl-xanthin im Harn. Im Urin vom Menschen wurden nach Eingabe des gleichen Methylxanthins 16·3% 7-Methyl-xanthin und 8·56% 3-Methyl-xanthin aufgefunden.[4] Selbstverständlich haben die angeführten Zahlen keinen absoluten Wert, weil sicher je nach den gerade vorliegenden Bedingungen im einzelnen Organismus der Abbau der zugeführten Verbindungen ein quantitativ verschiedener ist. Auch dürften die Resorption der verfütterten Produkte und eventuelle Umwandlungen durch die Darmflora nicht gleichmäßige gewesen sein. Doch sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten so groß, daß ohne Zweifel ein für die einzelne Art charakteristischer Abbau des verabreichten 3, 7-Dimethylxanthins vorliegt. Wahrscheinlich ist die Entmethylierung eines Teiles der zugeführten Methylpurine eine vollständige. Ob es bis zur Bildung von Harnsäure bzw. von Allantoin kommt, ist noch unentschieden.[5]

Sicher sind nicht alle methylierten Purinbasen des Harns auf in der Nahrung enthaltene Methylverbindungen dieser Reihe zurückzuführen. Vielmehr vermag der Organismus offenbar auch Purinbasen zu methylieren. Es gilt dies ohne Zweifel für das Methyl-guanin. Ferner ist das Auftreten von Heteroxanthin beobachtet worden, als nur Fleisch verfüttert wurde.[6]

Wir haben bereits hervorgehoben, daß bei den einen Tieren der Abbau der Harnsäure im wesentlichen bei der Harnsäure stehen bleibt, während andere in der Hauptsache Allantoin liefern.[7] Ferner haben wir gesehen, daß methylierte Xanthine bei verschiedenen Tierarten verschieden abgebaut werden. Nun gibt auch eine vergleichende Betrachtung des Purinbasengehaltes des Harns ganz charakteristische Unterschiede. Beim

[1] *M. Krüger:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 3336 (1899).
[2] *M. Krüger:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 2318 (1899).
[3] *J. Schmid:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **67**, 155 (1910).
[4] *M. Krüger* und *J. Schmid:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 2677 (1899); Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **45**. 295 (1901).
[5] *O. Minkowski:* Arch. f. experim. Phat. u. Pharm. **41**. 375 (1898). — *R. Burian* und *H. Schur: Pflügers* Archiv. 80. 241 (1900); **87**. 239 (1901). — *M. Krüger* und *J. Schmid:* Zeitschr. f physiol. Chemie. **32**. 104 (1901). — *J. Schmid:* Ebenda. **67**. 155 (1910).
[6] *G. Salomon:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 413 (1887). — *G. Salomon* und *Carl Neuberg: Salkowski*-Festschr. 37. Berlin 1894.
[7] *W. Wiechowski:* Prager med. Wochenschr. **37**. Nr. 22 (1912).

Menschen findet man hauptsächlich Xanthin. Daneben geringe Mengen von Hypoxanthin und Spuren von Aminopurinen. Ob das in sehr geringer Menge vorhandene Allantoin in direkter Beziehung zum Abbau von Purinbasen steht oder nicht vielmehr vorgebildet in der Nahrung enthalten war, ist noch unentschieden. Bei den anthropoiden Affen finden sich ganz ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen, während die übrigen Vertreter dieser Tierklasse den Allantoin bildenden Tieren nahestehen.[1]) Übrigens ist der Gehalt des Harnes an Purinbasen sehr gering (0·15—0·2 *g* Stickstoff in dieser Form).

Bei den Tieren, die Allantoin bilden, finden wir solche bei denen daneben relativ viel Harnsäure vorkommt. Die Purinbasen treten an Menge ganz zurück. Beim Hund, beim Kaninchen und Rind[2]) zeigt der Harn z. B. eine solche Verteilung der Purinbasenabkömmlinge. Beim Schwein und Pferd dagegen überwiegt die Menge der Purinbasen über die Harnsäuremenge. Bei ersterem fehlt Guanin ganz.[3]) Es ist von großem Interesse, daß bei diesen Tieren Ablagerungen von Guanin in Gelenken, in der Leber und in Muskeln beobachtet worden sind.[4]) Ferner wurde in einem solchen Falle auch Guanin im Harne aufgefunden.[5]) Offenbar fehlt in diesen Fällen — man hat geradezu von einer Guaningicht gesprochen — jenes Ferment, das die erwähnte Purinbase abbauen kann. Da offenbar gleichzeitig Adenin ganz gut angegriffen und in seine typischen Abbaustufen zerlegt wird, ist wohl der Schluß berechtigt, daß die Desaminierung von Guanin und von Adenin nicht durch das gleiche Ferment erfolgt. Dafür sprechen auch die Beobachtungen von *Jones*[6]), daß nicht jedes Organ Adenin und Guanin abbauen kann. Manche greifen nur Guanin an, andere wieder nur Adenin und endlich manche auch beide Aminopurine. Man hat daher von einer Adenase und einer Guanase gesprochen. Es ist möglich, daß auch diejenigen Fermente, die Hypoxanthin in Xanthin und dieses in Harnsäure überführen, besonderer Art sind und wiederum ein besonderes Ferment die Nukleoside Adenosin und Guanosin in die entsprechenden oxydierten Verbindungen: Hypoxanthosin und Xanthosin überführt.

Wenn wir nunmehr alles zusammenfassen, dann ergibt sich ein ganz klares Bild des Abbaus der Nukleinsäuren im tierischen Organismus. Er erfolgt über die Nukleotide zu den Nukleosiden, wobei gleichzeitig Phosphorsäure abgespalten wird. Diese letzteren Verbindungen zerfallen dann in ihre Bausteine. Es entstehen Purin- und Pyrimidinbasen und ferner Kohlehydratmoleküle. Wahrscheinlich erfordert jede Art der Nukleotide und Nukleoside eigenartige Fermente. Die Purinbasen werden dann weiter über die Oxypurine bis zur Harnsäure und bei den meisten Tieren darüber hinaus zu Allantoin abgebaut.

---

[1]) Vgl. z. B. *H. G. Wells:* Journ. of biol. Chem. **7**. 171 (1909/10). — *Andrew Hunter* und *Maurice H. Givens:* Ebenda. **13**. 371 (1912).

[2]) *A. Schittenhelm* und *E. Bendix:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 140 (1906). — *A. Schittenhelm:* Ebenda. **46**. 354 (1905).

[3]) *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 53 (1901).

[4]) *R. Virchow:* Virchows Archiv. **35**. 358 (1866); **31**. 147 (1866). — *G. Salomon:* Ebenda. **97**. 360 (1884). — *W. Mendelsohn:* The Americ. Journ. of medical Science. 109 (1888). — Vgl. auch *A. Schittenhelm* und *E. Bendix:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 140 (1906).

[5]) *Pecile:* Liebigs Annalen. **183**. 141 (1876).

[6]) Vgl. die Literatur S. 670, Zitat [2]).

Es fragt sich nun, ob die Purinbasen die einzige Quelle für die Bildung der Harnsäure bzw. des Allantoins darstellen. Lange Zeit glaubte man, daß in der ganzen Tierreihe auch die Eiweißstoffe zu den genannten Abbaustufen führen. Jetzt wissen wir ganz bestimmt, daß dies nur bei den Vögeln und Reptilien stets der Fall ist. Bei den Säugetieren, den meisten Amphibien und den Fischen bestehen keine direkten Beziehungen der Harnsäure bzw. des Allantoins zum Eiweißstoffwechsel. In der ganzen Tierreihe liefern dagegen die Purinbasen Harnsäure bzw. Allantoin. Es gilt dies für jede einzelne Art. Dazu kommt dann bei den Vögeln und Reptilien als eine für diese Tierarten charakteristische Quelle für Harnsäure das Eiweiß bzw. die Aminosäuren.

Wie bei allen bisher besprochenen Verbindungen müssen wir auch hier die Frage nach den Beziehungen der Bausteine der Nukleinsäuren zu anderen Substanzen erörtern. Ist eine Synthese von Nukleinsäuren aus Kohlehydraten, Fetten und Eiweißstoffen bzw. ihren Bausteinen möglich? Knüpfen ferner die typischen Bausteine der Nukleinsäuren, die Purin- und Pyrimidinbasen, Beziehungen zu Vertretern der genannten Klassen von Verbindungen an? Wir wollen mit der letzteren Fragestellung beginnen. So weit unsere Kenntnisse reichen, wandeln sich die im Organismus entstehenden und ihm zugeführten Purinbasen in keine Verbindungen um, die zur Synthese von anderen Stoffen dienen könnten. Sie scheinen vielmehr in ihrer Gesamtheit Stufe um Stufe bis zu den Stoffwechselendprodukten abgebaut zu werden. Was aus den Pyrimidinbasen wird, wissen wir zurzeit noch nicht. Es wäre denkbar, daß sie aufgespalten werden, und die entstandenen Bruchstücke in irgend einer Weise noch Verwendung finden.

Viel besser sind wir über die Frage der Synthese der Nukleinsäurebausteine und insbesondere der Purin- und Pyrimidinbasen im tierischen Organismus aus Material, das keine direkten Beziehungen zu diesen Verbindungen besitzt, unterrichtet. *Miescher*[1]) hat festgestellt, daß Lachse, die sich monatelang im Süßwasser aufhalten, ohne Nahrung zu sich zu nehmen, große Mengen von Spermatozoën bilden. Diese bestehen zum größten Teil aus Nukleoproteiden. Ferner ist beobachtet worden, daß bebrütete Hühnereier Purinbasen neu bilden können.[2]) Die Fähigkeit der Neubildung scheint allerdings nur eine zeitlich beschränkte zu sein. Sie soll am 17. Bebrütungstage aufhören. Auch im Ei des Seidenspinners ist Synthese von Purinbasen beobachtet worden.[3]) Zweifelhaft in ihrer Deutung sind jene Versuche geworden, die mit Milch als Nahrung durchgeführt worden sind.[4]) Die Annahme, daß dieses Nahrungsmittel völlig frei von Purinbasen sein soll, hat sich nicht bestätigt.[5])

Zwei Bausteine kann die tierische Zelle ohne Zweifel leicht zur Synthese von Nukleinsäuren zur Verfügung stellen. Es sind dies die Phos-

[1]) *Fr. Miescher:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **37**. 100 (1896).

[2]) *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 248 (1886). — *Lafayette B. Mendel* und *Charles S. Leavenworth:* Amer. Journ. of Physiol. **21**. 77 (1908). — *L. S. Fridericia:* Skand. Arch. f. Physiol. **26**. 1 (1912).

[3]) *A. Tichomiroff:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 618 (1885).

[4]) Vgl. *Richard Burian* und *Heinrich Schur:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 55 (1897).

[5]) *Carl Voegtlin* und *Carl P. Sherwin:* Journ. of biol. Chem. **33**. 145 (1918).

phorsäure und das Kohlehydrat. Die erstere nimmt sie mit der Nahrung in Form von Phosphaten auf. Sie kann auch aus Phosphatiden und den phosphorhaltigen Proteinen gebildet werden. Das Kohlehydrat dürfte aus solchen hervorgehen oder aber synthetisch z. B. aus desaminierten Aminosäuren gebildet werden. Aus welchem Material die Pyrimidin- und Purinbasen hervorgehen, wissen wir nicht. Es kommen dieselben Möglichkeiten in Betracht, die für die Pflanzenzelle Seite 661ff. erörtert worden sind. Der Versuch, Histidin in Beziehungen zu den Purinbasen zu bringen, hatte keinen Erfolg.[1]) Hunde, denen große Mengen dieser Aminosäuren gegeben wurden, zeigten keine Vermehrung der Allantoinausscheidung.

Für die ganze Auffassung der Herkunft der im Harn erscheinenden Abkömmlinge der Purinbasen ist die Entscheidung der Frage, ob beständig synthetisch Purinbasen gebildet werden können, von der allergrößten Bedeutung. Man ist geneigt, die im Urin auftretenden Stoffwechselelendprodukte, die sich auf Purinbasen zurückführen lassen, insbesondere bei den Säugetieren und dem Menschen nur auf solche zu beziehen, die entweder in den Geweben schon vorhanden sind oder aber von außen zugeführt werden. Man spricht von einem Purinstoffwechsel und will damit zum Ausdruck bringen, daß dieser in sich abgeschlossen sei. Es kann diese Auffassung auf das ganze Tierreich übertragen werden, nur vermögen wir bei jenen Organismen, die auch aus Aminosäuren Harnsäure bereiten, den Purinstoffwechsel nicht so scharf vom Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel zu trennen, wie bei denjenigen Tieren, die aus diesen Harnstoff und nur aus Purinbasen Harnsäure bilden.

Es ist zurzeit unmöglich, die Frage zu entscheiden, ob tatsächlich der Purinstoffwechsel in einem fest geschlossenen Kreise abläuft. Es müßte in diesem Falle jede Neubildung von Purinbasen ausgeschlossen sein.[2]) Wir kennen zurzeit wenig Analogien für die Annahme, daß tierische Zellen eine bestimmte synthetische Fähigkeit nur zeitweise besitzen, um sie dann für immer erlöschen zu lassen. Wohl aber kennen wir zahlreiche Beispiele dafür, daß eine solche nur in bestimmten Zeiten in Funktion tritt. Es sei z. B. an die Bildung der Milchbestandteile erinnert. Die Zellen der Milchdrüse können jahrzehntelang ruhen. Erst dann, wenn ein sich entwickelnder Fötus bzw. eine Plazenta zugegen ist, nehmen sie die Herstellung der charakteristischen Bestandteile der Milch auf. So könnte es sich auch mit der Synthese von Purinbasen verhalten. Solange kein Bedarf an solchen besteht und diese in genügender Menge von außen zugeführt werden, findet vielleicht keine Neubildung von solchen statt.

Im allgemeinen dürften die Purinbasen aus folgenden Quellen stammen. Mit der Nahrung werden normalerweise immer Purinbasen bzw. Verbindungen zugeführt, die diese gebunden enthalten. Es wird nun im einzelnen Falle darauf ankommen, ob einzelne Zellen diese Bausteine zu bestimmten Zwecken verwenden können. Der Rest wird weiter zerlegt. Beständig werden in den Zellen Nukleinsäuren abgebaut und aus diesen ihre Bausteine gebildet. Die Verhältnisse liegen offenbar im Prinzip genau gleich, wie bei

[1]) *Emil Abderhalden* und *Hans Einheck:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**. 322 (1909). — *K. Kowalewski:* Biochem. Zeitschr. **23**. 1 (1909). — *Emil Abderhalden, H. Einbeck* und *J. Schmid:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **68**. 395 (1911). — *H. Ackroyd* und *F. G. Hopkins:* The Biochem. J. **10**. 551 (1916).

[2]) Vgl. hierzu *G. Kollmann:* Biochem. Zeitschr. **123**. 235 (1921).

den Eiweißstoffen. Auch von diesen wird immer ein Teil abgebaut. Nie findet man im Hungerzustand den Harn stickstofffrei. Stets sind die Abbaustufen der Proteine und der Nukleinsäuren in den Geweben anzutreffen. Wahrscheinlich verwendet die Zelle Teile der Nukleoproteide und vor allem der Nukleinsäuren zur Bildung von Sekret- und Inkretstoffen und vielleicht auch von Fermenten. Jedenfalls müssen beständig Lücken im Gehalt der einzelnen Zellen an Bausteinen der Nukleinsäuren entstehen. Diese können nur von der zugeführten Nahrung aus ausgefüllt werden, wenn nicht eine Neubildung von Bausteinen der Nukleinsäuren im Organismus selbst erfolgt, oder von anderen Zellen Material zur Verfügung gestellt werden kann. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß der tierische Organismus ihm zugeführte Bausteine verschmäht, und es vorzieht, die sicher sehr komplizierte Synthese durchzuführen, um zu denselben Produkten zu gelangen.

Läßt man den tierischen Organismus hungern, dann beobachtet man, daß beständig im Harn Abkömmlinge von Purinbasen auftreten. Interessanterweise ist die Menge der Purinbasen im Harn annähernd konstant, und zwar scheidet jedes Individuum eine ganz bestimmte Menge dieser Substanzen aus. Daraus darf gefolgert werden, daß im Zellstoffwechsel Tag für Tag in engen Grenzen gleiche Mengen von Nukleoproteiden bzw. Nukleinsäuren oder noch genauer ausgedrückt von Purinbasen zum Umsatz kommen. Man hat von einer endogenen Abkunft dieses Anteils von Abkömmlingen der Purinbasen gesprochen.[1]) Wenn man nun in der Nahrung solche in genügender Menge zuführt,[2]) dann steigt der Gehalt des Harns an Stoffwechselendprodukten an, die sich auf Purinbasen zurückführen lassen. Dieses Plus an diesen Verbindungen hat man als exogenen Anteil der im Harn erscheinenden, mit den Purinbasen in Zusammenhang stehenden Produkte bezeichnet. Uns scheint diese scharfe Abgrenzung einer endogenen und exogenen Abkunft von Stoffwechselprodukten wenig gerechtfertigt.[3]) Man müßte sie denn schon auf den gesamten Stoffwechsel übertragen. Unzweifelhaft werden mit der Nahrung aufgenommene Purinbasen auch Bestandteil von Zellen. Es reihen sich damit gewiß immer solche in den „endogenen" Anteil der Purinbasen ein. Wir können wohl rein äußerlich eine Trennung von Stoffen, die aus zelleigenen Produkten hervorgehen, von solchen, die im Überschuß vom Darme aus zugeführt werden, durchführen, doch dürfen wir derartige Begriffe nicht auf die Stoffwechselvorgänge als solche übertragen. Sie können leicht zu Mißverständnissen führen und sagen entschieden mehr aus, als wir eigentlich wissen. Es darf auch nicht übersehen werden, daß die verschiedenen Abbaustufen der Purinbasen in den Zellen vielleicht ganz besondere Funktionen erfüllen. Man darf sie nicht einfach als unnütze Schlacken betrachten. Schließlich hat eine wichtige Fragestellung bei der Besprechung der Frage nach der Herkunft der Harnsäure bzw. des Allantoins viel zu wenig Berücksichtigung gefunden, nämlich diejenige nach dem weiteren Schicksal dieser Verbin-

[1]) *Richard Burian* und *Heinrich Schur: Pflügers* Archiv. **80**. 241 (1900); **87**. 239 (1901). — *Elbert W. Rockwood:* Americ. Journ. of Physiol. **12**. 38 (1905). — *Schreiber* und *Waldvogel:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **32**. 69 (1899).

[2]) Vgl. über den Gehalt einiger Nahrungsmittel an Purinbasen: *Bessau* und *J. Schmid:* Therapeut. Monatshefte. 116 (1910). — *Th. Brugsch* und *Hesse:* Med. Klinik. 623 (1910). — *Th. v. Fellenberg:* Biochem. Zeitschr. **88**. 323 (1918).

[3]) Vgl. zu dieser Frage auch *M. Kikuchi:* J. of Biochem. **1**. 83 (1922). — *W. C. Rose:* J. of biol. Chem. **48**. 568, 575 (1921).

dungen. Geht der Abbau der Purinbasen beim Menschen und den anthropoiden Affen wirklich nicht über die Harnsäure hinaus? Ist das Allantoin in der Tat das letzte Stoffwechselprodukt, das bei den übrigen Tieren aus Purinbasen gebildet werden kann? Was die Harnsäure anbetrifft, so steht zurzeit Meinung gegen Meinung.[1]) Dagegen verfügen wir beim Allantoin über Beobachtungen, die zeigen, daß beim Hunde vielleicht ein weiterer Abbau dieser Verbindung möglich ist.[2]) Es wurde nach Verfütterung von Allantoin, von Inosin und von Nukleinsäure ein sehr erheblicher Teil des im Harn zu erwartenden Allantoins vermißt. Ganz eindeutig sind diese Versuche allerdings nicht, weil sich die Ergebnisse auf Fütterungsversuche stützen und gegen diese der Einwand erhoben werden kann, daß die Darmflora vielleicht weitgehende Umwandlungen der zugeführten Produkte bewirkt hat. Sollte es sich bewahrheiten, daß Allantoin nicht die letzte Abbaustufe der Purinbasen darstellt, dann sind natürlich auch Schwankungen im Umfange des weiteren Abbaus dieser Verbindung denkbar.[3]) Es würden sich jedenfalls die Beziehungen zwischen den Zell- und Nahrungspurinen einerseits und den Abkömmlingen der Purinbasen des Harns nicht so klar abgrenzen lassen, wenn immer ein wechselnder Teil davon über das Allantoin hinaus zerlegt würde.

Immer wieder hat man den Versuch unternommen, ganz bestimmte Zellarten mit dem sog. Purinstoffwechsel in Verbindung zu bringen. Zunächst sollten nur die Leukozyten[4]) an der Bildung der Abkömmlinge der Purinbasen beteiligt sein. Dann dachte man vor allem an die Muskulatur.[5]) Endlich brachte man die Entstehung der Stoffwechselendprodukte der Purinbasen mit der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen[6]) in Zusammenhang. Es ist nun wohl möglich, daß bestimmte Zellen mehr Purinbasen hervorbringen als andere. So soll z. B. die Leber großen Anteil an der Bildung von Abkömmlingen der Purinbasen[7]) haben. Ja, es wird ihr sogar eine zentrale Stellung im Purinstoffwechsel zugeschrieben. Möge dem sein, wie ihm wolle, jedenfalls hat jede einzelne Zelle

---

[1]) *F. Frank* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **63**. 243 (1909). — *Th. Brugsch* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **4**. 480 (1907). — Vgl. auch *L. B. Mendel* und *B. White:* Amer. Journ. of Physiol. **12**. 85 (1904). — *Lafayette, B. Mendel* und *Ernest W. Brown:* The Journ. of the Amer. Med. Assoc. **49**. 896 (1907). — *Wilhelm Wiechowski:* Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **60**. 185 (1909); Biochem. Zeitschr. **25**. 431 (1910). — Vgl. auch *O. Loewi:* Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **44**. 22 (1900). — *F. Soetbeer* und *J. Ibrahim:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 1 (1902). — *W. Wiechowski:* Biochem. Zeitschr. **25**. 431 (1910). — *W. Lewinthal:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 273 (1912). — *Moris S. Fine:* Journ. f. biol. Chem. **23**. 471 (1915). — *H. G. Wells:* Ebenda. **26**. 319 (1911). — *S. J. Thannhauser* und *G. Czoniczer:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **135**. 224 (1921). — *A. Schittenhelm* und *K. Harpuder:* Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin. **27**. 14, 34, 43 (1922).

[2]) *P. A. Levene* und *F. Medigreceanu:* Amer. Journ. of Physiol. **27**. 438 (1911).

[3]) Beim Schweine scheint allerdings das Allantoin ein Endprodukt des Stoffwechsels darzustellen. Vgl. *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **66**. 53 (1910).

[4]) *J. Horbaczewski:* Monatshefte f. Chemie. **10**. 624 (1889); **12**. 221 (1891).

[5]) *Richard Burian:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 532 (1905). — *V. O. Siren:* Arch. f. Physiol. **18**. 177 (1906).

[6]) *Franz Mareš:* Monatshefte f. Chemie. **13**. 101 (1892); *Pflügers* Archiv. **134**. 59 (1910). — *Franz Smetánka:* Ebenda. **138**. 217 (1911); **149**. 287 (1912). — *Franz Mareš: Pflügers* Archiv. **149**. 275 (1912).

[7]) Vgl. *Hans Rosenberg:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. **14**. 245 (1913).

einen Purinstoffwechsel für sich. Da einzelne davon den Abbau der Purinbasen nicht zu Ende führen können, so müssen wir annehmen, daß bestimmte, nicht weiter veränderbare Abbaustufen solchen Zellen zugeführt werden, die über jene Fermente verfügen, die der ersteren Zellart fehlen. Vielleicht erklärt sich das Vorkommen von Purinbasen im Urin zum Teil dadurch, daß nicht alle Zellen ihren Abbau zu Ende führen können und sich nicht immer die Gelegenheit findet, ihn in anderen Zellen zu vollenden.

Zum Schlusse wollen wir uns noch nach Anomalien im Purinstoffwechsel umsehen. Es ist klar, daß dann, wenn aus irgend einem Grunde Kernsubstanzen in vermehrtem Maße zerfallen, auch der Gehalt des Harns an Produkten, die auf die Purine zu beziehen sind, ansteigt. So findet man z. B. bei Leukämie, einer Erkrankung, bei der die Zahl der weißen Blutkörperchen sehr stark gesteigert ist und auch viele davon zugrunde gehen, eine erhöhte Ausfuhr von Purinbasen und ihren Abbauprodukten. Einer Anomalie des Purinstoffwechsels haben wir bereits gedacht, nämlich der sog. Guaningicht des Schweines. Wir haben als Erklärung für die interessante Beobachtung, daß bei dieser Guanin im Harn und ferner in den Geweben auftritt, angeführt, daß wahrscheinlich die Guanase nicht in Funktion tritt. Wir können diese Stoffwechselanomalie der Aminoazidurie mit den Spezialfällen der Diaminurie und der Cystinurie an die Seite stellen. Auch die Ausscheidung der Homogentisinsäure bei der Alkaptonurie hat wahrscheinlich eine ähnliche Ursache, wie die Guaninurie. Der Abbau ist in allen Fällen aufgehalten, weil die Fermente fehlen oder nicht wirken können, die sonst den weiteren Abbau besorgen.

Beim Menschen gibt es eine Harnsäuregicht.[1]) Wir finden Abscheidungen von Harnsäure in bestimmten Geweben.[2]) Bevorzugt für diese ist ganz besonders das Knorpelgewebe.[3]) Eine Zeit lang schien es, als ob sich die erwähnte Erkrankung ohne weiteres als Anomalie des Purinstoffwechsels erklären lasse. Man dachte daran, daß zunächst die Umwandlung der Aminopurine in Oxypurine und in Harnsäure stark verlangsamt sei, und endlich die Urikolyse entweder gar keine oder doch nur eine mangelhafte Wirkung entfalte. Es sollte dadurch zur Zurückhaltung der Abbaustufen der Purinbasen und schließlich zu einer Überschwemmung des Blutes und der Gewebe mit Harnsäure kommen. Nun werden wir gleich erfahren, daß die Harnsäure sehr schwer löslich ist. Ihre Salze lösen sich etwas leichter. Im Blute kommt nur das Mononatriumsalz der Harnsäure vor.[4]) Erreicht der Gehalt einer Flüssigkeit an Harnsäure einen gewissen Grad von Sättigung, dann kommt es zu ihrer Abscheidung. In der Tat

---

[1]) Vgl. hierzu *O. Minkowski:* Die Gicht. *Nothnagels* Handbuch. 1903. — *C. v. Noorden:* Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels. Hirschwald. Berlin 1906. — *Ebstein:* Natur und Behandlung der Gicht. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1906. — *Th. Brugsch* und *A. Schittenhelm:* Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen. G. Fischer. Jena 1910.

[2]) Vgl. dazu die Beobachtungen von *Theodor Brugsch* und *A. Schittenhelm:* Zeitschrift f. experim. Path. u. Ther. **4**. 532 (1909).

[3]) Vgl. dazu *J. J. Loghem:* Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffw. N. F. **2**. 244 (1907). — *Roberts:* Brit. med. Journ. **18**. June 25. 2. u. 3. Jahrg. (1892). — Vgl. dazu auch *F. Gudzent:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **63**. 455 (1909). — *A. Almagia: Hofmeisters* Beitr. **7**. 466 (1906).

[4]) Vgl. *F. Gudzent:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **63**. 455 (1909).

hat man im Blute von an Gicht Leidenden wiederholt eine Vermehrung der Harnsäure gefunden.[1]) Insbesondere unmittelbar vor und während eines sogenannten Anfalles ist meistens eine Hyperurikoplasmie gefunden worden. Interessanter Weise ließ sich feststellen, daß die Gelenkflüssigkeit bei Gichtikern einen auffallend hohen Gehalt an Harnsäure hat.

Dem Versuche, das Zustandekommen der Harnsäureabscheidung in Geweben und das Zustandekommen der Gichtanfälle — dabei finden wir bestimmte Gelenke (meistens das Großzehengelenk) stark gerötet und geschwollen; der Patient klagt über heftige Schmerzen; es liegt eine Entzündung vor — von einer Überschwemmung des Organismus mit Harnsäure abhängig zu machen, stehen nun viele Bedenken entgegen. Zunächst zeigt die Erfahrung, daß die Niere große Mengen von Harnsäure auszuscheiden vermag, wenn das Blut mit solcher überschwemmt wird. Man kann experimentell durch Verfütterung von Purinbasen und auch durch Verabreichung von Gewebe, das reich an Nukleoproteiden ist, z. B. von Thymusgewebe, eine Hyperurikoplasmie hervorrufen.[2]) Man kann sie als eine alimentäre bezeichnen. Sie führt unter normalen Verhältnissen zu keinen Störungen. Die Niere zeigt eine vermehrte Ausscheidung der Harnsäure. Sie entfernt den Überschuß an dieser aus dem Blute. Es kann auch dann zu einer Hyperurikoplasmie kommen, wenn an Purinbasen reiche Zellen, z. B. Leukozyten, in großer Menge zerfallen. Es ist dies bei der Leukämie, der Pneumonie usw. der Fall.[3]) Es wäre auffallend, wenn die Nieren bei der Gicht dieser Aufgabe nicht gerecht werden sollten. Sollte eine funktionelle Störung jener Zellen der Harnkanälchen vorliegen, die Harnsäure auszuscheiden haben? Es braucht sich eine solche nicht immer durch eine erkennbare morphologische Veränderung der betreffenden Zellarten kund zu tun![4])

Man glaubte, wie schon oben erwähnt, die ganze Störung des Purinstoffwechsels bei der Gicht restlos durch den Umstand erklären zu können, daß der fermentative Abbau der Purinbasen und vor allem die Zerlegung der Harnsäure gestört sei.[5]) Diese Annahme steht und fällt mit der eindeutigen Entscheidung der Frage, ob Gewebe des Menschen Harnsäure abzubauen vermögen. Sie ist, wie S. 681 erwähnt, noch offen. Erwähnt sei noch, daß daran gedacht worden ist, es könnte die Leber im Purinstoffwechsel eine ähnliche Rolle spielen, wie im Kohlehydratstoffwechsel.[6]) Sie soll Purinbasen speichern. Ferner soll in der Medulla oblongata ein Zentrum vorhanden sein, das den Purinumsatz der Leber regelt.

---

[1]) *A. B. Garrod:* Medical-chirurg. Transact. London. **37**. 49 (1884). — *Bruno Bloch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **51**. 472 (1907). — *Theodor Brugsch* und *Alfred Schittenhelm:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **4**. 438, 446 (1907). — *P. Salecker:* Arch. f. klin. Med. **95**. 353 (1909). — Vgl. auch *Robert Bass* und *R. Herzberg:* Deutsches Arch. f. klin. Med **119**. 482 (1918). — *Gudzent:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **90**. Nr. 3/4 (1921).

[2]) Vgl. z. B. *W. Weintraud:* Wiener klin. Rundschau. **10**. 3, 21 (1896).

[3]) Vgl. hierzu z. B. *Linser* und *Sick:* Arch. f. klin. Med. **89**. 413 (1907).

[4]) Vgl. hierzu auch *S. J. Thannhauser:* Hab.-Schrift. München 1917.

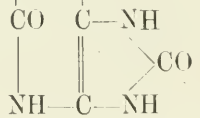
[5]) Vgl. *Th. Brugsch* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. **4**. 551 (1907). — *F. Umber* und *H. Retzlaff:* Ber. d. 27. Kongresses f. innere Medizin. 436 (1910). — *P. A. Levene* und *Leo Kristeller:* Journ. f. experim. Med. **16**. 303 (1912).

[6]) *Th. Brugsch* und *H. Rosenberg:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **14**. 1 (1913).

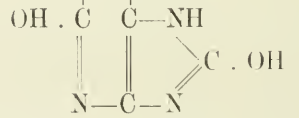
Da diese Vorstellung noch nicht ausreichend begründet erscheint, wollen wir nicht auf die Folgerungen eingehen, die aus der Annahme eines Purin- oder Harnsäurezentrums für die Entstehung der Symptome der Gicht gezogen worden sind.[1])

Die Störung im Purinstoffwechsel bei der Gicht kommt natürlich auch in der Zusammensetzung des Harns zum Ausdruck.[2]) Der Harn enthält namentlich zur Zeit des Gichtanfalles weniger Harnsäure als unter normalen Verhältnissen. Die Harnsäureausscheidung ist verschleppt. Dagegen ist der Gehalt des Harns infolge der verlangsamten Umwandlung der Purinbasen in Harnsäure relativ reich an diesen.

Schließlich wollen wir noch kurz erwähnen, daß man daran gedacht hat, daß die Harnsäure unter normalen Verhältnissen nicht frei im Blute kreist, sondern in gebundenem Zustande.[3]) Bei der Gicht sollte diese Bindung gestört sein. Es ließen sich jedoch auch für diese Annahme keine eindeutigen Beweise erbringen. Dagegen ist die Beobachtung wichtig, daß die Harnsäure bei Gegenwart von Eiweiß in Wasser viel leichter löslich ist.[4]) Es handelt sich vielleicht um Adsorptionserscheinungen.[5]) Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß daran gedacht worden ist[6]), daß die Harnsäure in tautomeren Formen vorkommt und bei der Gicht vielleicht jene Strukturform in Erscheinung tritt, die ein schwerer lösliches Salz bildet.[7]) Es sind nach *Emil Fischer*[8]) die folgenden beiden Formen der Harnsäure möglich:



Laktamform der Harnsäure.



Laktimform der Harnsäure.

Eine solche Annahme hat wenig für sich. Man könnte mit dem gleichen Rechte auch annehmen, daß beim Diabetes der Traubenzucker in einer anderen Form zugegen ist, als normalerweise. Außerdem müßte

[1]) Vgl. hierzu auch *Th. Brugsch* und *J. Rother:* Klinische Wochenschr. **1**. 1495, 1729 (1922).

[2]) Vgl. u. a. *M. Kaufmann* und *L. Mohr:* Archiv f. klin. Med. **74**. 586 (1902). — *Bruno Bloch:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **83**. 499 (1905). — *Theodor Brugsch:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **2**. 619 (1906). — *Th. Brugsch* und *A. Schittenhelm:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **4**. 480 (1907); ebenda. **4**. 1 (1907).

[3]) *O. Minkowski:* Die Gicht. Wien 1903. — *Th. Brugsch:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **6**. 282 (1909). — *A. Schittenhelm:* Ebenda. **7**. 110 (1910). — *Max Dohrn:* Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 445 (1912). — Zeitschr. f. physiol. Chemie. **86**. 130 (1913). — Vgl. dazu auch *O. Minkowski:* Ebenda. **88**. 159 (1913). — *Mathieu-Pierre Weil* und *Ch. O. Guillaumin:* Compt. rend. de la soc. de biol. **86**. 242, 319, 659 (1922).

[4]) *H. Beehhold* und *J. Ziegler:* Biochem. Zeitschr. **64**. 471 (1914). — Vgl. auch *H. Schade:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **93**. Heft 1/3 (1922).

[5]) Vgl. hiezu *H. Harpuder:* Z. f. die gesamte experim. Medizin. **29**. 208 (1922).

[6]) *F. Gudzent:* Deutsche med. Wochenschr. **21**. 219 (1909); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **60**. 38 (1909); **63**. 455 (1909).

[7]) Das unstabilere Salz (Laktamform) ist löslicher (in 100 cm^3 Blutplasma lösen sich 18·4 *mg* Mononatriumsalz) als die stabile Verbindung (Laktimform) (es lösen sich davon nur 8·3 *mg* in der gleichen Menge Plasma).

[8]) *Emil Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 435 (1899).

die erwähnte Annahme auch zu Hilfshypothesen greifen und zu erklären versuchen, weshalb die eine Form bevorzugt sein sollte, und weshalb die Nieren die Harnsäure nicht in genügender Weise aus dem Blute entfernen.

Die Ergebnisse der Studien über den Purinstoffwechsel bei der Gicht vermögen zurzeit, wie schon betont, unsere Kenntnisse des normalen Ablaufes des genannten Stoffwechsels nicht zu fördern.[1]) Es scheint vielmehr, als ob die Gicht im wesentlichen gar keine primäre Störung im Abbau der Purinbasen und ihrer Bildung darstelle, sondern vielmehr die Entfernung der Harnsäure aus den Zellen und dem Blute in irgend einer Weise gestört ist. Es könnte ganz gut sein, daß die Gegenwart größerer Mengen von Harnsäure für die Verlangsamung des Abbaues der Purinbasen verantwortlich ist, d. h. daß diese Erscheinung sekundärer Natur ist. Es ist auch möglich, daß die Harnsäure bei der beobachteten Ansammlung in der Gelenkflüssigkeit nicht primär in Frage kommt, vielmehr könnte eine Veränderung im Gelenke selbst ihre vermehrte Anwesenheit bedingen.[2]) Jedenfalls ist die Aufklärung des Wesens der Gicht noch weit von ihrem Ziel entfernt.

Erwähnen wollen wir noch, daß die Harnsäure als Bestandteil von Harnsteinen auftreten kann. Besonders interessant sind jene Steine, an deren Zusammensetzung Xanthin beteiligt ist. Es wäre von größtem Interesse, beim Vorkommen von Xanthinsteinen zu forschen, ob eine Anomalie im Abbau der Purinbasen und insbesondere des Xanthins vorliegt. Es wäre ja denkbar, daß die Umwandlung des Xanthins in Harnsäure nicht erfolgt. In diesem Falle dürfte allerdings keine Harnsäure aus den Purinbasen entstehen, wenn nicht bei der Umwandlung von Adenin und Guanin die Oxydation zuerst einsetzt und erst dann die Desaminierung erfolgt.[3])

Das Studium der Gicht hat immer wieder zu der Frage nach den Löslichkeitsverhältnissen und den Eigenschaften der Harnsäure geführt. Die reine Verbindung bildet mikroskopische, rhombische, durchsichtige Täfelchen. Sie löst sich sehr schwer in Wasser. Bei 18° löst sich ein Teil Harnsäure in 39430 Teilen Wasser[4]) und bei 37° in 15505 Teilen.[5]) Von großem Einfluß auf die Löslichkeit der Harnsäure ist die Wasserstoffionenkonzentration.[6]) Die Harnsäure ist in wässeriger Lösung eine einbasische Säure. Sie dissoziiert nämlich ein Wasserstoff-Ion ab. Sie ist eine stärkere Säure als die Kohlensäure, HCO_3 . H. und als das primäre Natriumphosphat, $NaHPO_4$. H. In wässeriger Lösung finden sich nur primäre, einfachsaure Salze. Nur unter besonderen Umständen, z. B. bei Anwesenheit von starken Basen, kann die Harnsäure noch ein zweites H-Ion abdissoziieren. Es können sich dann sekundäre Urate bilden. Sie sind nicht beständig und setzen sich in wässeriger Lösung sofort wieder in das primäre Salz um. Die folgenden Formeln veranschaulichen diese „stufenweise" Dissoziation der Harnsäure und die Bildung der beiden Reihen von Salzen:

[1]) Vgl. hierzu auch *J. R. Müller* und *Walter Jones:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **61**. 395 (1909).

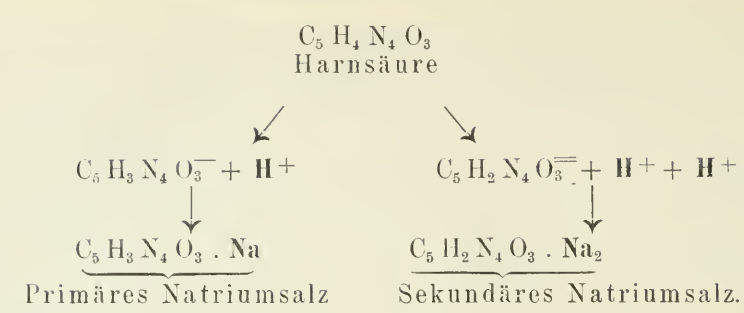
[2]) *Robert Bass* und *R. Herzberg:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **119**. 482 (1918).

[3]) Vgl. S. 670 und 671.

[4]) *W. His* und *Th. Paul:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 1, 64 (1900).

[5]) *F. Gudzent:* Ebenda. **56**. 150 (1908); **60**. 25. 38 (1909).

[6]) *A. Jung:* Helvet. chim. acta. **5**. 687 (1922).



Das erstere Salz, das Mononatriumurat, kommt allein im tierischen Organismus vor.[1]) Es ist in Lösung stark dissoziiert. Das Blutplasma und wahrscheinlich auch die Zellen können mehr Mononatriumurat aufnehmen, als eine entsprechende Menge von Wasser. Offenbar spielen die Kolloide eine große Rolle beim in Lösung halten des genannten Salzes.[2]) Auch im Harn dürften durch solche bedingte, erhöhte Löslichkeitsverhältnisse vorhanden sein.[3])

Im Harn kommt es oft zur Abscheidung von Harnsäure. Sie hat die Eigenschaft, Farbstoffe mitzureißen. Deshalb ist das Sediment, das der Harn absetzt, oft gelb bis rosarot gefärbt (Sedimentum lateritium).[4]) Meistens enthält diese Abscheidung freie Harnsäure und daneben wechselnde Mengen von Mononatriumurat.[5]) Die Bildung der freien Harnsäure erfolgt offenbar erst im Harn. Die Nieren scheiden sie wohl in ihrer Gesamtheit als Salz aus.[6])

---

[1]) Vgl. *F. Gudzent:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **63**. 455 (1909).

[2]) *H. Bechhold* und *J. Ziegler:* Biochem. Zeitschr. **20**. 189 (1909); **24**. 146 (1910); **64**. 471 (1914). — *F. Gudzent:* Ebenda. **23**. 275 (1909).

[3]) *L. Lichtwitz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **64**. 144 (1910). — *L. Lichtwitz* und *O. Rosenbach:* Ebenda. **61**. 112 (1909).

[4]) Die gelbe Farbe ist durch Urochrom und Urobilin bedingt. Die rote rührt von Uroerythrin her.

[5]) Vgl. hierzu *W. E. Ringer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **75**. 13 (1911). — *Rudolf Kohler:* Ebenda. **70**. 360 (1911); **72**. 169 (1912); **88**. 259 (1913).

[6]) Vgl. weitere Einzelheiten in der Vorlesung über Harn.

Vorlesung XXXIII.

Blatt- und Blutfarbstoff. Chlorophyll und Hämoglobin. Ihre Herkunft und ihr Verhalten im tierischen Organismus. Die Beziehungen des Hämatins zum Gallenfarbstoff und zum Urobilin. Sonstige Farbstoffe.

Eine weitere Klasse von Proteiden stellt die Gruppe der Blutfarbstoffe dar. Sie bestehen aus einem Eiweißanteil und einer Komponente, die mit den Proteinen in keinen unmittelbaren Beziehungen steht. Uns interessiert hier am meisten der Blutfarbstoff der Wirbeltiere, das Hämoglobin. Es liefert bei der Spaltung einen an Histidin reichen Eiweißkörper, das Globin, und eine eisenhaltige Verbindung. Diese hat den Namen Hämochromogen erhalten.[1]) Das Hämoglobin findet sich als Bestandteil der roten Blutkörperchen. Es kommt ihm die wichtige Funktion zu, Sauerstoff zu binden. Dabei entsteht Oxyhämoglobin. Wir werden später erfahren, daß das Blut nur eine geringe Menge von Sauerstoff zu lösen vermag. Wären keine besonderen Einrichtungen vorhanden, dann würde die Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff eine außerordentlich beschränkte sein. Die Zellen brauchen diesen wichtigen Nahrungsstoff vor allen Dingen, um sich die in den organischen Verbindungen vorhandene Energie zu erschließen. In ganz besonders hohem Maße ist der Warmblüter auf Sauerstoff angewiesen, muß er doch ununterbrochen Energie zur Verfügung haben, um die Körpertemperatur auf bestimmter Höhe zu erhalten. Dadurch, daß im Blute Hämoglobin zugegen ist, das Sauerstoff binden kann, verfügt der tierische Organismus über die Möglichkeit, große Mengen von Sauerstoff aufzunehmen und für die Gewebe zur Verfügung zu halten. Die Bindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff ist nämlich keine feste. Das Oxyhämoglobin zerfällt leicht in Hämoglobin und Sauerstoff. Solange dieser gebunden ist, hat er keinen Einfluß auf die Sauerstoffspannung im Blute. Erst dann, wenn er frei wird und sich im gelösten Zustande im Blute bzw. in den Geweben findet, beeinflußt er den vorhandenen Sauerstoffdruck.

Wir werden später bei der Besprechung der Bedeutung des Sauerstoffs für den Organismus ausführlich auf die physikalischen Eigen-

[1]) Dieser Name ist nicht sehr glücklich gewählt, denn es liegt kein „Chromogen" vor. Die Ausdrücke Oxyhämatin für Hämatin und Hämatin für Hämochromogen wären viel klarer.

schaften des Hämoglobins und Oxyhämoglobins eingehen. Wir werden dann erfahren, daß Hämoglobin und Sauerstoff sich in einem bestimmten Mengenverhältnis binden. Ferner werden wir sehen, daß an Stelle des Sauerstoffes andere Gase, wie Kohlenoxyd und Stickoxyd, Verbindungen mit Hämoglobin eingehen können.

Hämoglobin und Oxyhämoglobin lassen sich in Kristallen zur Abscheidung bringen. Das Oxyhämoglobin des Eichhörnchens, der Maus und des Hamsters kristallisiert in sechsseitigen Tafeln des hexagonalen Systems, das der übrigen Tierarten in Nadeln, Prismen, Tetraëdern oder Tafeln des rhombischen Systems. Man glaubte die verschiedene Kristallform als Anzeichen von Verschiedenheiten in der Zusammensetzung der von verschiedenen Tieren herstammenden Oxyhämoglobinarten auffassen zu dürfen. Es zeigte sich jedoch, daß z. B. das gewöhnlich im hexagonalen System kristallisierende Oxyhämoglobin des Eichhörnchenblutes nach wiederholtem Umkristallisieren Nadeln und Tetraëder des rhombischen Systems liefert.[1]) Die Löslichkeit der Oxyhämoglobine verschiedener Tierarten in Wasser ist eine verschiedene. So ist z. B. das Oxyhämoglobin des Hundes schwerer löslich als das der Katze.[2]) Leicht löslich und deshalb auch schwerer darstellbar sind die Oxyhämoglobine des Menschen-, Rinder- und Schweineblutes.[3]) Man hat versucht, aus der elementaren Zusammensetzung der Blutfarbstoffe verschiedener Tierarten Schlüsse auf ihre Identität bzw. Verschiedenheit zu ziehen. Wir geben einige dieser Analysen in der folgenden Tabelle wieder, möchten jedoch nicht versäumen, auch an dieser Stelle ausdrücklich zu betonen, daß bei so komplizierten Verbindungen die Ergebnisse von Elementaranalysen nach keiner Richtung hin etwas über eine etwaige Identität beweisen.

Elementaranalysen des Oxyhämoglobins

	Elemente in Prozenten:						
	C	H	N	S	O	Fe	P
des Pferdes	54·75	6·98	17·35	0·42	20·12	0·38	0[4])
„ Hundes	54·57	7·22	16·38	0·57	20·43	0·34	0[5])
der Katze	64·60	7·25	16·52	0·62	20·66	0·35	0[7])
des Schweines . . .	54·17	7·38	16·23	0·66	21·37	0·43	0[6])
„ Rindes	54·42	7·18	17·45	0·48	20·07	0·40	0[3])
„ Meerschweinchens	54·12	7·36	16·78	0·58	20·68	0·48[8])	0
„ Eichhörnchens .	54·09	7·39	16·09	0·4	21·44	0·59[8])	0
der Gans	54·11	6·83	16·58	0·65	21·32	0·51[9])	0
des Huhnes	52·47	7·19	16·45	0·86	22·50	0·34	0·197[5])

[1]) *W. D. Halliburton:* Journ. of Physiol. 7. Proceed. of the physiol. Soc. 13. Februar 1887.

[2]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chem. 24. 545 (1898) und *Fr. Krüger:* Zeitschr. f. Biol. 26. 469 (1890) und Zeitschr. f. physiol. Chemie. 25. 256 (1898).

[3]) *G. Hüfner:* Beitr. z. Physiol. *Carl Ludwig* zu seinem 70. Geburtstag gewidmet von seinen Schülern (1887) und Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 174 (1894).

[4]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37. 484 (1903).

[5]) *Alfred Jaquet.* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 12. 285 (1888).

[6]) *J. C. Otto:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7. 57 (1882).

[7]) Nach eigenen Analysen.

[8]) *F. Hoppe-Seyler:* Med.-chem. Untersuchungen. 366 (1868).

[9]) *Emil Abderhalden* und *F. Medigreceanu:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 59. 165 (1909).

Wir können diesen Analysen entnehmen, daß das Oxyhämoglobin der Säugetiere die Elemente C, H, N, S, O und Fe enthält, während im Vogeloxyhämoglobin außerdem noch Phosphor aufgefunden worden ist. Der Phosphorgehalt des Oxyhämoglobins des Hühnerblutes ist jedoch ohne Zweifel auf eine Verunreinigung zurückzuführen. Es ist nämlich gelungen, das Oxyhämoglobin des Gänseblutes phosphorfrei zu gewinnen[1]), nachdem früher auch bei diesem ein Phosphorgehalt festgestellt worden war. Der Phosphor ist sehr wahrscheinlich auf beigemengte Nukleoproteide oder Nukleinsäuren zurückzuführen. Die roten Blutkörperchen der Vögel enthalten nämlich Kerne und damit auch die genannten phosphorhaltigen Bestandteile. Den roten Blutkörperchen der Säugetiere dagegen fehlen die Kerne. Darauf ist es zurückzuführen, daß das von ihnen gewonnene Oxyhämoglobin ohne weiteres frei von Phosphor erhalten wird. Die Beobachtung, daß Oxyhämoglobin mit Verunreinigungen beladen kristallisieren kann, zeigt immer wieder aufs neue, daß die Kristallbildung an und für sich bei so kompliziert gebauten Körpern nichts über ihre Reinheit auszusagen braucht. Wie weit eine Reinigung der Kristalle durch Umlösen möglich ist, ist schwer zu sagen. Es besteht nämlich die Gefahr, daß sie bei mehrfachem Umkristallisieren Änderungen in ihren Eigenschaften erfahren. Wir dürfen nie außer acht lassen, daß das Oxyhämoglobin Eiweiß enthält, das leicht Zustandsänderungen erleidet. Diese können dem ganzen Proteid andere Eigenschaften erteilen und z. B. auch das Gasbindungsvermögen beeinflussen. Endlich ist beobachtet worden, daß das Oxyhämoglobin die Neigung hat, in eine vielleicht isomere Verbindung überzugehen, die den Sauerstoff fest gebunden enthält. Sie ist Methämoglobin genannt worden.[2]) Es ist klar, daß schon geringe Mengen dieser Verbindung das Resultat der Bestimmung des vom Oxyhämoglobin gebundenen Sauerstoffes beeinflussen müssen, denn das Methämoglobin gibt seinen Sauerstoff nicht mehr ab.

Wir werden später erfahren, daß es für das Verständnis der Bindung des Sauerstoffes an das Hämoglobin und die Spaltung von Oxyhämoglobin in Sauerstoff und Hämoglobin von größter Bedeutung ist, genau zu wissen, wieviel Sauerstoff das letztere binden kann. Ferner möchten wir gerne wissen, ob das Blut jeder Tierart nur ein bestimmtes Hämoglobin besitzt. Endlich ist die Möglichkeit gegeben, daß in der ganzen Tierreihe überhaupt nur eine Art von Hämoglobin vorkommt. In vielen Eigenschaften stimmen alle Oxyhämoglobinarten der verschiedensten Tiere überein. So zeigen sie alle das gleiche oder doch ein sehr ähnliches Absorptionsspektrum. Andrerseits sind doch gewisse Unterschiede vorhanden. Wir haben schon der verschiedenen Löslichkeit gedacht. Vorläufig wäre es müßig, dieser Frage weiter nachzugehen. Dazu sind unsere Kenntnisse über den Bau des Oxyhämoglobins viel zu geringe. Es ist ganz gut möglich daß das Globin einen artspezifischen Aufbau hat und dadurch jeder Tierart auch ein besonderes Oxyhämoglobin zukommt. Einheitlich scheint in der

---

[1]) Vgl. hierzu *Y. Inoko:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 18. 57 (1894). — *Emil Abderhalden* und *Florentin Medigreceanu:* Ebenda. 59. 165 (1909).

[2]) Vgl. u. a. *Ph. Ellinger:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 111. 86 (1920). — *W. Heubner:* Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. 72. 241 (1913).

ganzen Tierreihe die zweite Komponente des Blutfarbstoffes zu sein, nämlich das Hämochromogen bzw. dessen Sauerstoffverbindung, das Hämatin.[1])

Das reduzierte Oxyhämoglobin, das Hämoglobin, kristallisiert ebenfalls. Es bildet lange, dunkelrote, doppelbrechende Nadeln, rhombische Prismen und holoëdrische Tafeln. Die Kristalle des Hämoglobins lösen sich in Wasser leichter als die des Oxyhämoglobins. Sie bilden dichroitische Lösungen. In dicker Schicht sehen sie dunkelkirschrot, in dünner grünlich aus.

Den Eiweißpaarling des Blutfarbstoffes haben wir bereits besprochen. Er gehört zu den basischen Proteinen. Sein auffallend hoher Gehalt an Histidin ist es hauptsächlich, der ihm die basischen Eigenschaften verleiht. Noch nicht begegnet sind wir bisher dem nichteiweißartigen Paarling des Hämoglobins bzw. Oxyhämoglobins. Schon der Umstand, daß wir zwei verschiedene Verbindungen nannten, als wir von diesem Paarling beim Hämoglobin und Oxyhämoglobin sprachen, weist darauf hin, daß offenbar ihm die Bindung des Sauerstoffs zukommt. Dem ist in der Tat so. Zunächst beobachtete man, daß die roten Blutkörperchen Sauerstoff binden können. Dann lokalisierte man diese Eigenschaft auf den in ihnen enthaltenen roten Farbstoff. Man fand, daß dieser ebensoviel Sauerstoff festhalten kann, wie die der betreffenden Hämoglobinmenge entsprechende Anzahl roter Blutkörperchen. Weiterhin wurde dann gezeigt, daß das Hämochromogen genau so viel Sauerstoff binden kann, als die ihm entsprechende Menge Hämoglobin. Damit ist sichergestellt, daß dem Hämochromogen die Funktion, Sauerstoff zu binden, zukommt.

Es wäre von allergrößtem Interesse, wenn wir genau wissen würden, in welcher Art und Weise der Sauerstoff und auch die anderen Gase, die vom Hämochromogen gebunden werden können, mit diesem verankert sind. Da es Eisen enthält, dachte man schon frühzeitig daran, daß diesem die Funktion zufällt, die betreffenden Gase zu binden. Einen klaren Einblick in die Bindungsverhältnisse des Hämochromogens und des Sauerstoffs werden wir ohne Zweifel erst erhalten, wenn die Konstitution der ersteren Verbindung vollständig klargestellt ist, und wir vor allem auch genau wissen, wie das Eisen in das ganze Molekül eingefügt ist. Es ist vielleicht im Hämoglobin in der Ferro- und im Oxyhämoglobin in der Ferriform vorhanden.[2])

Das Hämochromogen geht unter Sauerstoffaufnahme in Hämatin über. Zerlegen wir Oxyhämoglobin in seine Anteile, dann erhalten wir direkt Hämatin. Das gleiche ist der Fall, wenn Hämoglobin unter Luftzutritt gespalten wird. Will man zum Hämochromogen gelangen, dann muß man jeden Zutritt von Sauerstoff vermeiden. Der Blutfarbstoff läßt sich sehr leicht in seine Bestandteile zerlegen. Schon Essigsäure veranlaßt die Abscheidung des eisenhaltigen Paarlings. Diese leichte Spaltbarkeit des Hämoglobins in seine Anteile weist darauf hin, daß Globin und

[1]) Vgl. hierzu u. a. *W. Dilling:* Atlas der Kristallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene. F. Enke. Stuttgart 1910.

[2]) *Wilhelm Manchot:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **70**. 230 (1910); *Liebigs* Annal. **372**. 179 (1910). — *W. Manchot* u. *F. Huttner:* Ebenda. **372**. 153 (1910). — *W. Manchot:* Biochem. Zeitschr. **43**. 438 (1912); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 2869 (1912).

Hämochromogen nicht in fester chemischer Bindung vereinigt sind, vielmehr dürfte das letztere von der Eiweißkomponente adsorbiert sein. Man erhält aus 100 *g* Blutfarbstoff ungefähr 4 *g* Hämochromogen bzw. Hämatin.[1]) Der Rest entfällt auf das Globin.

Das Hämatin ist seit vielen Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen. Es ist geglückt, es in verschiedene Verbindungen überzuführen, die ihm noch sehr nahe stehen, und ferner Abbaustufen zu erhalten, die in ihrer Struktur vollständig aufgeklärt sind. Es schien zunächst, als würde die Konstitution des Hämatins bald aufgeklärt sein. Man durfte um so eher an eine rasche Erweiterung unserer Kenntnisse des Aufbaus der genannten Verbindung denken, weil ein anderer Farbstoff ihm sehr nahe zu stehen schien, dessen Erforschung gleichzeitig mit großem Erfolg in Angriff genommen worden war. Es ist dies der Blattfarbstoff, das Chlorophyll. Aus manchen Befunden hatte man geschlossen, daß Hämatin und Chlorophyll nahe verwandt seien, ja man glaubte, daß beide einen ganz ähnlichen, wenn nicht zum Teil identischen Bau besäßen.[2]) Wir wollen gleich bemerken, daß die neueren Untersuchungen diese Vorstellung nur teilweise stützen. Gewiß sind gemeinsame Züge in beiden Verbindungen vorhanden, doch zeigen die fertigen Verbindungen große Unterschiede.[3]) Wir werden gleich erfahren, daß man beim oxydativen und reduktiven Abbau des Hämatins und des Chlorophylls auf Verbindungen gestoßen ist, die sich als sehr ähnlich und zum Teil identisch erwiesen. Wir müssen uns jedoch bei jedem Abbauprodukt, das durch eingreifende Maßnahmen aus einem kompliziert gebauten, zusammengesetzten Molekül gewonnen wird, die Frage vorlegen, ob man es als unverändertes Bruchstück der ursprünglichen Verbindung auffassen darf. Wir berühren damit den wundesten Punkt der ganzen Forschung auf dem Gebiete des Hämatins und des Chlorophylls. Wir müssen uns bei jedem einzelnen Umwandlungsprodukt und jeder Abbaustufe fragen, ob noch direkte Beziehungen zum Ausgangsmaterial vorhanden sind. Es müssen sekundäre Veränderungen ausgeschlossen werden. Ergibt eine bestimmte Art des Eingriffs in ein Molekül Änderungen der Konstitution der entstehenden Produkte, dann können verhängnisvolle Trugschlüsse auf bestimmte Befunde aufgebaut werden, wenn nicht rechtzeitig erkannt wird, welcher Vorgang vom neuen Ausgangsmaterial zur neuen Verbindung führt.

Es ist hier nicht der Ort, die Entwicklung der Erforschung des Aufbaus des Hämatins wiederzugeben, und ebensowenig können wir hier auf alle erhaltenen Ergebnisse eingehen. Sie gehören einstweilen zum größten Teil noch vor das Forum der Forscher. In manchen Punkten bestehen noch Meinungsverschiedenheiten. Wir können gleich vorausschicken, daß zurzeit die Konstitution des Hämatins noch nicht völlig aufgeklärt ist. Dagegen

[1]) *Fr. N. Schulz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 449 (1898).

[2]) *E. Schunck* und *L. Marchlewski; Liebigs* Annalen. **278**. 329 (1894); **284**. 81 (1895); **288**. 209 (1895); **290**. 306 (1896). — *L. Marchlewski:* Bull. de l'Acad. des Sciences du Cracovie. Math. und naturw. Klasse. Januar und April (1902); Journ. f. praktische Chemie. **65**. 161 (1902); Biochem. Zeitschr. **3**. 320 (1907). — *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 997 (1901). — *J. Zaleski;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 54 (1902/03).

[3]) Vgl. dazu *Richard Willstätter* und *Max Fischer*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 423 (1913).

ist die Forschung dank der Bemühungen von *Küster*[1]), *Piloty*[2]), *Hans Fischer*[3]) und vor allem von *Willstätter*[4]) so weit vorgedrungen, daß sich eine Formel für das Hämatin entwerfen läßt, die ein ungefähres Bild der Anordnung der einzelnen Gruppen im Molekül wiedergibt.[5])

Aus Hämatin läßt sich leicht eine ihm sehr nahestehende Verbindung, Hämin genannt, gewinnen. Sie ist das wichtigste Ausgangsmaterial für Forschungen über die Konstitution des Hämatins geworden. Man erhält Hämin, wenn man das letztere oder auch Blutfarbstoff mit Salzsäure erwärmt. Man kann es auch direkt aus Blut gewinnen, indem man dieses eintrocknet und den Rückstand mit etwas Kochsalz und Eisessig vorsichtig erwärmt. Das Hämin kristallisiert dann in rhombischen Tafeln und Prismen. Man nennt diese Art der Gewinnung von Häminkristallen, die zur Erkennung von Blut vorgenommen wird, die *Teichmann*sche Häminprobe.[6]) Je nach der Art der Darstellung des Hämins erhält man verschiedene Verbindungen, die wahrscheinlich ihre besonderen Eigenschaften und ihre verschiedene Zusammensetzung dem Umstande verdanken, daß Lösungsmittel mit gebunden oder doch eingeschlossen wird.[7]) In manchen Fällen ist das Verfahren der Darstellung der Häminkristalle ein so eingreifendes gewesen, daß ohne Zweifel sekundäre Veränderungen die Folge waren.[8]) Es sind

---

[1]) *William Küster:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 572 (1894); **29**. 821 (1896); **30**. 105 (1897); Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**. 1 (1899); **29**. 185 (1900); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 678 (1899); **33**. 3021 (1900); **35**. 1268 (1902); **35**. 2948 (1902); *Liebigs* Annalen. **315**. 174 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 391, 423 (1904); **44**. 391 (1905); *Liebigs* Annalen. **345**. 1 (1906); **346**. 1 (1906); Zeitschr. für physiol. Chemie. **54**. 501 (1908); **55**. 505 (1908); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 2017, 2021 (1907). — *William Küster* und *A. Greiner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **86**. 185 (1913). — *William Küster* u. *Paul Deihle:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 51 (1913).

[2]) *O. Piloty* und *S. Merzbacher:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 3253, 3258 (1909). — *O. Piloty* und *E. Quitmann:* Ebenda. **42**. 4693 (1909). — *O. Piloty: Liebigs* Annalen. **366**. 237 (1909); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **43**. 489 (1910); *Liebigs* Annalen. **377**. 314 (1910). — *Oscar Piloty* und *Edmund Dormann:* Ebenda. **388**. 314 (1912); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **46**. 1002 (1913). — *O. Piltoy* und *Siegfried J. Thannhauser:* Ebenda. **390**. 191 (1912). — *O. Piloty* und *Josef Stock:* Ebenda. **392**. 215 (1912); ebenda. **46**. 1008 (1913). — *O. Piloty, H. Fink, K. Wilke, E. Dormann, P. Hirsch:* Ebenda. **45**. 2495, 2586, 2592, 2595 (1912).

[3]) *Hans Fischer* und *E. Bartholomäus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 3313 (1911); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 185 (1912); **81**. 6 (1912); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 466, 1315, 1919, 1979 (1912). — *Hans Fischer* und *E. Bartholomäus:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **83**. 50 (1913). — *Hans Fischer* und *Amandus Hahn:* Ebenda. **84**. 264 (1913). — *H. Fischer, E. Bartholomäus* und *H. Röse:* Ebenda. **84**. 262 (1913). — *Hans Fischer* und *Heinrich Röse:* Ebenda. **87**. 38 (1913). — *H. Fischer* und *E. Bartholomäus:* Ebenda. **87**. 255 (1913). — *H. Fischer* und *Heinrich Röse:* Ebenda. **88**. 9 (1913).

[4]) *Richard Willstätter: Liebigs* Annalen. **358**. 205 (1908). — *Richard Willstätter* und *Max Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 423 (1913).

[5]) Zu allen Formeln der Hämatinreihe ist zu bemerken, daß *Willstätter* die Anzahl der Kohlenstoffatome zu 33 annimmt, während *Küster* u. A. mit 34 rechnen. Wir haben uns der letzteren Meinung angeschlossen.

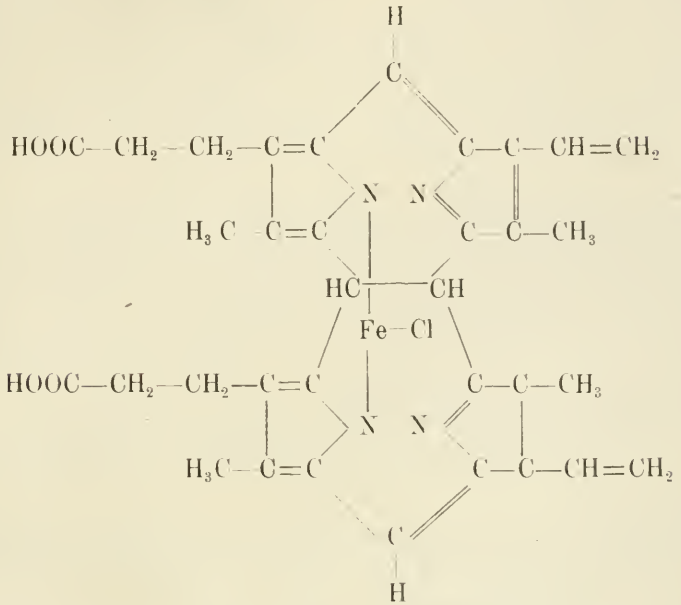
[6]) *L. T. S. Teichmann:* Zeitschr. f. rationelle Medizin. N. F. **3**. 375 (1853); **8**. 141 (1857).

[7]) Die Annahme, daß Hämin Essigsäure gebunden enthalte und somit eine Azetylverbindung sei, ist dadurch wiederlegt worden, daß man ohne Verwendung von Essigsäure das gleiche Hämin erhält. Vgl. *J. Heptner* und *L. Marchlewski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 65 (1904). — *A. v. Siewert:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **58**. 386 (1905).

[8]) Vgl. zur Frage der Zusammensetzung des Hämins: *M. Nencki* und *N. Sieber:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **17**. 2267 (1884). — *M. Cloëtta:* Arch. f. experim.

jetzt Methoden zur Darstellung des Hämins ausgearbeitet, die zu einem Produkt von immer gleicher Zusammensetzung führen.

Nach *William Küster*[1]) kommt dem Hämin die folgende Konstitutionsformel zu:

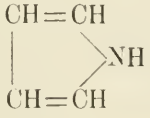


Hämin. $C_{34}H_{32}O_4N_4 . FeCl$.

Ersetzen wir in der obigen Formel die Gruppe —Fe— durch —Fe—
| |
Cl OH

dann entspricht sie der angenommenen Konstitution des Hämatins.[2])

Die Betrachtung der oben wiedergegebenen Formel zeigt, daß im Hämin bzw. Hämatin vier Pyrrolkerne enthalten sind:



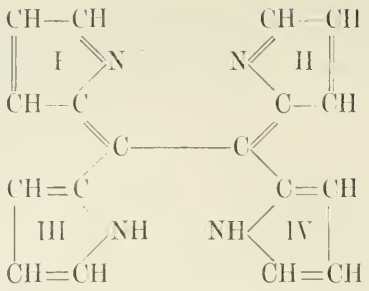
Pyrrol.

Die vier Pyrrolringe sind nach *Willstätter* und *Max Fischer*, wie folgt, unter sich verbunden:

Path. u. Pharmak. **36**. 349 (1895). — *K. A. H. Mörner:* Nord. med. Arch. Nr. 14. 1 u. 26 (1897); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 542 (1904). — *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 384 (1900). — *R. v. Zeynek:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 128 (1900). — *A. v. Siewert:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **58**. 386 (1905). — Vgl. ferner die Arbeiten der S. 692 genannten Forscher.

[1]) Vgl. hierzu *William Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **110**. 93 (1920). — auch **121**. 121, 135 (1922).

[2]) Vgl. *W. Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 391 (1903).



Läßt man auf Hämatin bzw. Hämin wässerige Bromwasserstoffsäure einwirken, dann erhält man ein Dihydrobromid, $C_{34}H_{32}O_4N_4FeBr \cdot 2HBr$, das schön kristallisiert. Bei weiterer Einwirkung der Säure erfolgt Umwandlung in Hämatoporphyrin[1]), $C_{34}H_{38}O_6N_4$. Diese Verbindung unterscheidet sich schon dadurch scharf vom Ausgangsmaterial, daß sie kein Eisen mehr enthält. Bei der Bildung des Hämatoporphyrins dürften sich nach *R. Willstätter* und *Max Fischer*[2]) die Brücken von den zwei Pyrrolstickstoffen loslösen, worauf sich die mittlere Gruppe $>C:C<$ in $>C \cdot C<$ umwandelt. Die Entstehung des Hämatoporphyrins aus Hämin in zwei Stufen läßt sich durch die folgenden beiden Formeln wiedergeben:

$$C_{34}H_{32}O_4N_4 \cdot FeCl + 4HBr = FeClBr_2 + C_{34}H_{34}O_4N_4 \cdot 2HBr$$
$$C_{34}H_{34}O_4N_4 \cdot 2HBr + 2H_2O = 2HBr + C_{34}H_{36}O_4N_4(OH)_2.$$

Die letztere Formel bringt zum Ausdruck, daß das Hämatoporphyrin zwei alkoholische Hydroxyle besitzt. Sie sind die Ursache, daß dieses Äther und Ester bilden kann. Entsprechend dem Gehalt von zwei Karboxylgruppen ist Hämatoporphyrin eine zweisäurige Base.

Das Hämatoporphyrin entsteht auch im tierischen Organismus aus Hämatin. Im normalen Harn findet es sich nur in Spuren. In größeren Mengen tritt es bei Fieber[3]) und vor allem nach Sulfonal- und Trionalvergiftung auf.[4]) Es soll ferner bei manchen wirbellosen Tieren vorkommen.[5]) Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß das Hämatoporphyrin ein ausgezeichneter optischer Sensibilisator ist.[6]) Fügt man z. B. eine Lösung dieser Verbindung zu einer Kultur von Paramäzien (Infusorien), dann beobachtet man, solange sie unbelichtet ist, keine Erscheinungen. Sobald jedoch Licht zutreten kann, gehen die Tierchen zugrunde. Auch

[1]) Vgl. *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 423 (1900).

[2]) *Ch. Mac Munn:* Journ. of Physiol. **10**. 71 (1890); **11**. 13 (1890). — Vgl. auch *F. G. Hopkins:* Guys Hospital Reports. **359** (1883). — *A. E. Garrod:* Journ. of Physiol. **15**. 108 (1893); **17**. 349 (1899). — *H. Günther:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **105**. 89 (1911). — *O. Hammarsten:* Upsala Läkaref. förhandl. **26**. 259 (1891). — *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 286 (1891.)

[3]) *A. Garrod:* Journ. of Path. and Bact. Oktober (1892).

[4]) *B. Stockvis:* Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. **2**. 409 (1889). — *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 286 (1891). — *A. Kast* und *Th. Weiss:* Berliner klin. Wochenschr. 621 (1896).

[5]) *Ch. Mac Munn:* Journ. of Physiol. **8**. 384 (1887).

[6]) *W. Hausmann:* Wiener klin. Wochenschr. **21**. 1527 (1908); Biochem. Zeitschr. **14**. 275 (1909); Fortschritte der Naturwissenschaften. **6**. 243 (1912). — Vgl. ferner S. 66.

Warmblüter zeigen schwere Erscheinungen, wenn ihnen Hämatoporphyrin eingespritzt wird und sie gleichzeitig dem Licht ausgesetzt werden. Spritzt man z. B. einer Maus eine ganz geringe Menge von Hämatoporphyrin ein, dann bleibt sie ganz munter, wenn sie im Dunkeln gehalten wird. Sobald das Tier dem Licht ausgesetzt wird — es genügt diffuses Tageslicht —, so beginnt es an der Injektionsstelle sich lebhaft zu kratzen. Es wälzt sich bald umher. Alles deutet darauf hin, daß äußerst lebhafte Reizerscheinungen vorhanden sind. Nach einiger Zeit wird das Tier ruhiger. Es liegt meistens teilnahmslos da, schließlich geht es zugrunde. Vollzieht sich der ganze Symptomenkomplex langsamer, dann beobachtet man ausgedehnte Ödeme.

Man könnte zunächst daran denken, daß durch das Licht das Hämatoporphyrin umgewandelt wird und dabei giftig wirkende Substanzen entstehen. Diese Möglichkeit läßt sich durch den folgenden Versuch mit größter Wahrscheinlichkeit [1]) experimentell ausschließen. Man belichtet eine Lösung von Hämatoporphyrin und spritzt dann einem im Dunkeln gehaltenen Tiere etwas davon ein. Es zeigen sich keine Erscheinungen. Sie treten erst bei Belichtung des Tieres auf.[2])

Im pathologischen Harn ist ganz vereinzelt noch ein weiteres Porphyrin aufgefunden worden. Es führt vorläufig den Namen Urinporphyrin.[3]) Seine Konstitution ist noch nicht aufgeklärt.

Im Kot kommt ebenfalls ein Porphyrin vor.[4]) Es hat den Namen Kotporphyrin erhalten. Es enthält drei, das Urinporphyrin dagegen sieben Karboxylgruppen. Beide sind nahe verwandt. Es ist auch gelungen, das letztere in Kotporphyrin überzuführen.[5]) Ohne Zweifel ist dieses das primäre Produkt, das im Organismus durch Karboxylierung in das Urinporphyrin übergeführt wird. Beide Porphyrine wirken auf weiße Mäuse stark sensibilisierend. Werden die Versuchstiere im Dunkeln aufbewahrt, dann erweist sich das Kotporphyrin doppelt so wirksam als das Urinporphyrin. Bei Belichtung ist umgekehrt das letztere giftiger.[6])

Läßt man auf Hämatin bzw. Hämin Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium, d. h. ein energisches Reduktionsmittel einwirken, dann erhält man das Mesoporphyrin.[7]) Es enthält zwei Karboxylgruppen.

---

[1]) Man könnte daran denken, daß das in den Geweben befindliche Hämatoporphyrin von Lichtstrahlen anders beeinflußt wird, als das in Lösung befindliche. Doch ist eine solche Annahme nicht sehr wahrscheinlich.

[2]) Es sei darauf hingewiesen, daß unter pathologischen Verhältnissen wiederholt im Blute Hämatin aufgefunden worden ist. Es tritt dann auch im Harn auf. Vgl. z. B. *O. Schumm:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **97**. 32 (1916). — *H. Brütt* und *O. Schumm:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **80**. 145 (1916).

[3]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **95**. 34 (1915). — Vgl. auch *O. Schumm:* Ebenda. **96**. 183 (1915); **98**. 123 (1916); **105**. 158 (1919). — Ich habe den gleichen Farbstoff bei einem Soldaten beobachtet, der weitgehende Nervendegenerationen bei der Sektion aufwies. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **106**. 178 (1919). — *G. Grund:* Zbl. f. innere Medizin. **40**. 1 (1919).

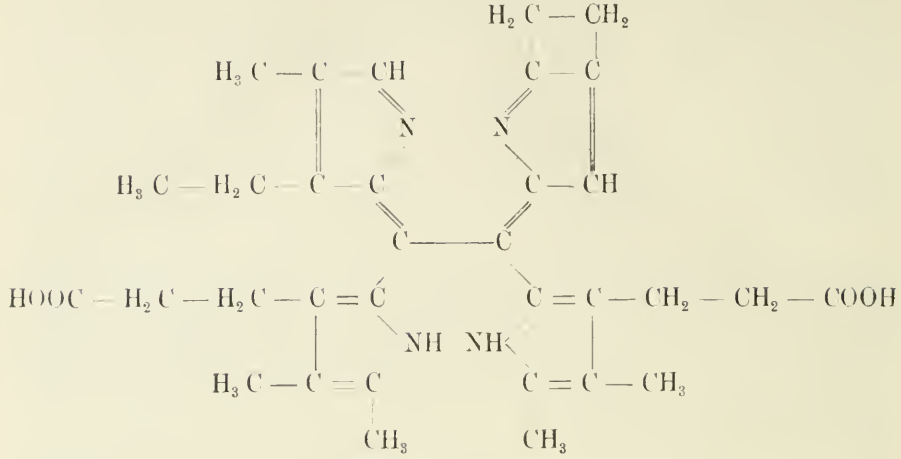
[4]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **96**. 148 (1915). — Vgl. auch *Alex. Ellinger* und *Otto Rießer:* Ebenda. **98**. 1 (1916).

[5]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **97**. 109 (1917). — Vgl. auch **97**. 148 (1917); **98**. 14, 78 (1917).

[6]) Vgl. weitere Versuche über die sensibilisierende Wirkung von Porphyrinen: *Walther Hausmann;* Biochem. Zeitschr. **67**. 309 (1914); **77**. 268 (1916). — *Hans Fischer* und *G. v. Kemnitz;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **96**. 309 (1916).

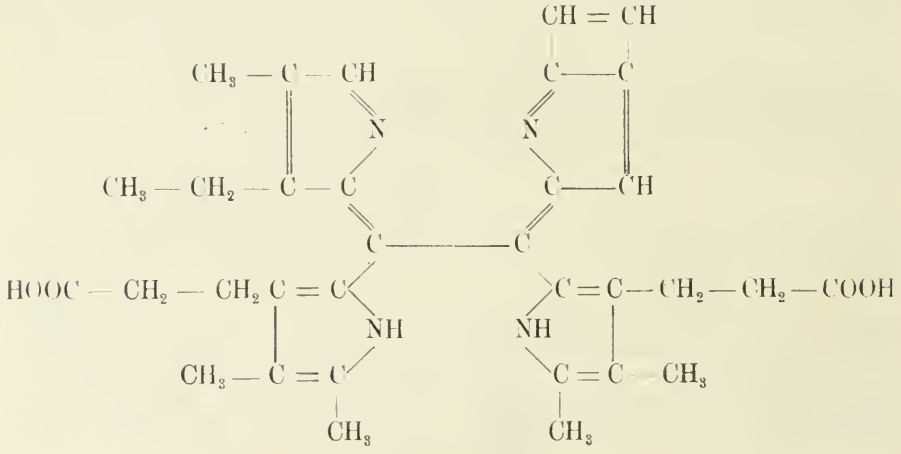
[7]) Vgl. *M. Nencki* und *J. Zaleski;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 997 (1901), **37**. 54 (1902); **43**. 11 (1904). — *W. Küster;* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**.

W. Küster schreibt ihm folgende Struktur zu:



Mesoporphyrin.

Aus Hämatoporphyrin ist eine dem Mesoporphyrin offenbar sehr nahestehende Verbindung gewonnen worden. Sie hat den Namen Hämoporphyrin erhalten.[1]) Sie ist zweibasisch:



Hämoporphyrin.

Das Hämophorphyrin interessiert uns in besonders hohem Maße, weil aus ihm durch Abspaltung der beiden Karboxyle (oder bei Annahme von C_{34} eines Karboxyls und einer Essigsäuregruppe[2]) ein Porphyrin gewonnen

1935 (1912); Zeitschr. f. physiol. Chemie. 82. 463 (1912). — *O. Piloty* und *Fink:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. 45. 2495 (1912). — *Hans Fischer* und *F. Meyer-Betz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 82. 96 (1912). — *W. Küster;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 86. 51 (1913). — *Hans Fischer, E. Bartholomäus* und *H. Röse:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 84. 262 (1913).

[1]) *R. Willstätter* und *Max Fischer:* l. c. S. 692, Zitat [4]).

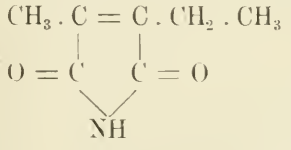
[2]) Der obigen Strukturformel ist die Grundformel $C_{33}H_{36}O_4N_4$ zugrunde gelegt. Bei C_{34} müßte ein Karboxyl durch die Gruppe: $CH_2 \cdot COOH$ ersetzt werden.

worden ist, das keine sauren Eigenschaften mehr besitzt und sich als identisch mit dem aus Chlorophyll erhaltenen Ätioporphyrin erwiesen hat.[1])

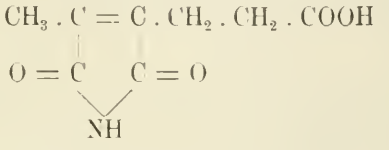
Durch weitere Reduktion des oben erwähnten Mesoporphyrins gelangt man zum Mesoporphyrinogen.

Es ist auch gelungen, durch Reduktion unter Anwendung von Pyridin ein Produkt zu gewinnen, das dem Mesoporphyrin entspricht, jedoch noch Eisen enthält. Es ist Mesohämatin genannt worden. Seine Chlorverbindung heißt in Analogie zu den Beziehungen zwischen Hämatin und Hämin Mesohämin.[2]) Seine Zusammensetzung ist die folgende: $C_{34}H_{36}O_4N_4$. Fe Cl. Dem Mesohämatin entspricht die Formel $C_{34}H_{36}O_4N_4$. Fe. OH.

Durch weitere Spaltung und Reduktion von Hämatin, Hämin, Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin gelangt man zu Abbaustufen, die unser Interesse deshalb in besonders hohem Maße gefangen nehmen, weil bei der Oxydation[3]) und Reduktion[4]) von Spaltprodukten des Chlorophylls, auf das wir noch zurückkommen, Verbindungen erhalten werden, die diesen vollständig entsprechen. Bei der Oxydation sind gewonnen worden:

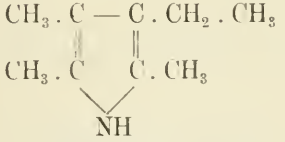


Methyl-äthyl-maleinimid

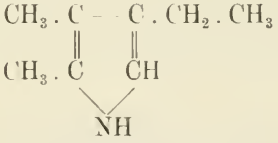


Imid der dreibasischen Hämatinsäure.

Bei der Reduktion der Porphyrine sind vier verschiedene Pyrrolabkömmlinge erhalten worden:



Phyllopyrrol



Isohämopyrrol

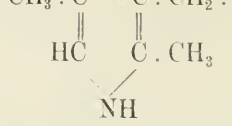
---

[1]) *R. Willstätter; Liebigs* Annalen. **396**. 186 (1913); **400**. 182 (1913). Zeitschr. f. physiol. Chemie. **87**. 494 (1913).

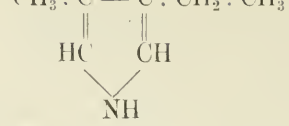
[2]) Vgl. *Hans Fischer* und *Heinrich Röse:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **88**. 9 (1913).

[3]) *W. Küster;* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 1 (1899); **29**. 185 (1900); **44**. 391 (1905); **54**. 501 (1908); **61**. 164 (1909); *Liebigs* Annalen. **315**. 174 (1900); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **40**. 2017 (1907). — *R. Willstätter* und *Y. Asahina: Liebigs* Annalen. **373**. 227 (1910).

[4]) *R. Willstätter* und *Y. Asahina; Liebigs* Annalen. **385**. 188 (1911); *Hans Fischer* und *E. Bartholomäus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 3313 (1911): **45**. 466, 1979 (1912); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **77**. 185 (1912) und **80**. 6 (1912). — *Hans Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **48**. 401 (1915). — *O. Piloty: Liebigs* Annalen. **366**. 237 (1909); **377**. 314 (1910); *O. Piloty* und *Quitmann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **42**. 4693 (1909); *O. Piloty* und *J. Stock: Liebigs* Annalen. **392**. 215 (1912); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **46**. 1008 (1911); *O. Piloty* und *K. Wilke:* Ebenda. **46**. 1597 (1913). — *L. Knorr* und *K. Hess:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 2758 (1911) und **45**. 2626 (1912).



Kryptopyrrol



3-Methyl-4-äthyl-pyrrol.

Alle vier Verbindungen sind ββ'-Methyl-äthyl-pyrrole und liefern bei der Oxydation Methyl-äthyl-maleinimid.[1])

Wir haben aus dem vorliegenden, sehr umfangreichen Materiale über die Erforschung des Aufbaus des Hämatins diejenigen Ergebnisse herausgegriffen, die zurzeit am besten gesichert sind und zugleich wenigstens in den Hauptzügen über die Konstitution des eisenhaltigen Paarlings des Blutfarbstoffes unterrichten. Fassen wir die zuletzt erwähnten Ergebnisse zusammen, so können wir aus ihnen folgendes herauslesen. Die Oxydation des Hämins und seiner nächsten Abbaustufen hat zu Verbindungen geführt, die sich als Abkömmlinge der Maleïnsäure erwiesen haben. Sie müssen daher aus Pyrrolkernen des Hämatins hervorgegangen sein, und zwar aus zwei solchen, wie die quantitativen Versuche einwandfrei ergeben haben. Die Entstehung der beobachteten Säuren führt zum Schluß, daß die β-Stellungen dieser Kerne durch Substituenten besetzt waren und somit für die Verkettung im Gesamtmolekül nur die α-Stellungen in Frage kommen. Die Reduktion führt zu den Mutterstoffen der Hämatinsäuren — sie sind als Phono- und Isophonopyrrol-karbonsäure bezeichnet worden. Außerdem entstehen die oben angeführten substituierten Pyrrole. Sie entstammen der zweiten Hälfte des Häminmoleküls. Auch hier decken sich die isolierten Mengen dieser Verbindungen mit dieser Annahme. Es sind vier Pyrrolringe im Hämatinmolekül vorhanden, unbewiesen ist zurzeit nur noch die Art ihrer Verknüpfung.

Das Hämoglobin ist nicht der einzige Blutfarbstoff, den wir kennen. Manche wirbellosen Tiere besitzen besondere sog. Atmungspigmente. So findet man bei den Kephalopoden, manchen Lamellibranchiaten, Gastropoden, Krustazeen und Arachniden einen kupferhaltigen Blutfarbstoff, Hämozyanin genannt.[2]) Seine Analyse ergab: 53·66% C, 7·32% H, 16·09% N, 0·38% Cu, 0·86% S und 21·67% O.[3]) Es ist noch nicht sicher festgestellt, ob es nur ein Hämocyanin oder mehrere Farbstoffe dieser Art gibt.[4]) Es besteht aus Eiweiß und einem kupferhaltigen Anteil noch unbekannter Natur. Es kann Sauerstoff binden und in

[1]) *W. Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 1 (1899); **29**. 185 (1900); **44**. 391 (1905); **54**. 501 (1908); **61**. 164 (1909); *Liebigs* Ann. **315**. 174 (1900); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **46**. 2017 (1907). — *R. Willstätter* und *Y. Asahina: Liebigs* Ann. **373**. 227 (1910).

[2]) *L. Frédéricq:* Bull. de l'Acad. Royale de Belg. (2). **46**. (1878); **47**. 409 (1879). — *C. F. W. Krukenberg:* Zentralbl. f. med. Wissensch. Nr. 23 (1880). — *A. B. Griffith:* C. r. de l'Acad. des Sciences. **114**. 496 (1892). — *C. Cuénot:* Ebenda. **115**. 669 (1892). — *W. D. Halliburton:* Journ. of Physiol. **6**. 300 (1885). — *Ch. Dhéré:* C. r. de l'Acad. des Sc. **146**. 784 (1908); C. r. de la Soc. de Biol. **64**. 788 (1908).

[3]) *A. B. Griffith:* C. r. de l'Acad. des Sc. **114**. 496 (1892). — *M. Henze:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 370 (1901).

[4]) *C. L. Alsberg* und *E. D. Clark:* Journ. of biol. Chemistry. **8**. 1 (1950). — *Ernst Philippi:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **104**. 88 (1919).

Oxyhämozyanin übergehen. Dieses kristallisiert in doppelbrechenden Prismen. Das Hämozyanin ist farblos. Die Sauerstoffverbindung ergibt eine blaue Lösung.

Ferner hat man im Blute von Pinna squamosa eine Verbindung aufgefunden, die Mangan enthält. Sie ist Pinnaglobin genannt worden.[1] Bei zahlreichen Avertebraten sind sogenannte Achroglobine beschrieben worden.[2] Auch sie sollen den respiratorischen Pigmenten zugehören. Endlich seien noch genannt das Echinochrom,[3] ein Farbstoff, der in der Periviszeralflüssigkeit von Echinoiden vorkommt, das Hämerythrin[4], der rote Farbstoff der perienteritischen Flüssigkeit einiger Würmer, das Chlorcuorin[5], ein grüner Farbstoff mancher Chätopoden, das Aktinohämatin[6], ein bei Aktinien vorkommender Farbstoff, die Histohämatine[7], die bei zahlreichen Avertebraten im Integument angetroffen worden sind, usw. Alle diese Farbstoffe sollen in ihrem Bau Beziehungen zum Hämatin bzw. Hämoglobin haben, doch ist bei keinem einzigen dieser Produkte ein Beweis für diese Annahme erbracht.

Schließlich wollen wir noch erwähnen, daß der Farbstoff der Muskeln, Myochrom[8] genannt, dem Hämoglobin sehr nahe steht und vielleicht mit ihm identisch ist.

Im Anschluß an die Besprechung des Blutfarbstoffes, der, wie bereits betont, die Aufgabe hat, einen umfassenden Sauerstofftransport zu ermöglichen, wollen wir noch jenes Farbstoffes gedenken, der die Pflanze befähigt, Kohlensäure und Wasser zu organischen Verbindungen zusammenzufügen. Es ist dies der Blattfarbstoff und insbesondere das Chlorophyll. Die ihn führenden Zellen, die Chloroplasten, enthalten vier Farbstoffe, nämlich die Chlorophyllkomponente a, $C_{55}H_{72}O_5N_4 . Mg$, die Chlorophyllkomponente b, $C_{55}H_{70}O_5N_4 . Mg$, das Karotin, $C_{40}H_{56}$ und das Xanthophyll, $C_{40}H_{56}O_2$.[9] Das Karotin ist ein ungesättigter Kohlenwasserstoff. Es kristallisiert in Rhomboëdern und in rhombenförmigen, fast quadratischen Täfelchen. Die Kristalle zeigen einen lebhaften, bald

---

[1] *A. B. Griffith:* C. r. de l'Acad. des Sc. **114**. 840 (1892).

[2] *A. B. Griffith:* C. r. de l'Acad. des Sc. **115**. 259, 474, 738 (1892); **116**. 1206 (1892).

[3] *A. B. Griffith:* C. r. de l'Acad. des Sc. **115**. 419 (1892). — *Mac Munn:* Quarterly Journ. of microsc. Sciences. **25**. 469 (1885); **30**. 70 (1892).

[4] *A. B. Griffith:* C. r. de l'Acad. des Sc. **115**. 419. 669 (1892).

[5] *Ray Lankester:* Journ. of Anat. and Physiol. **3**. 119 (1870).

[6] *Moseley:* Quart. Journ. of microsc. Sc. **13**. 143 (1873).

[7] *Mac Munn:* Philosoph. Transactions. **176**. 641 (1885); **177**. 267 (1881).

[8] *K. A. H. Mörner:* Nordisk. Med. Archiv. Nr. 2. (1897). — *Mac Munn:* Journ. of Physiol. **5**. 24 (1885); **8**. 51 (1887).

[9] Vgl. hierzu Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. **2**. 671 (1910). (Bearbeitet von *Rickard Willstätter.*) Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien. 1910. — Biochemisches Handlexikon. **6**. 1 (1911). (Bearbeitet von *Richard Willstätter.*) J. Springer. Berlin 1911. — *Richard Willstätter* und *Arthur Stoll:* Untersuchungen über Chlorophyll. Julius Springer. Berlin 1913. — Vgl. auch *L. Marchlewski:* Die Chemie des Chlorophylls. Leopold Voss. Hamburg-Leipzig 1895. — Von einzelnen Arbeiten seien noch genannt: *R. Willstätter, Ferd. Hocheder, W. Mieg, Adolf Pfannenstiel, Max Benz, Ernst Hug, Arthur Stoll, Max Isler, Max Utzinger, Lennart Forsén, Yasuhiko Asahina: Liebigs* Annalen. **350**. 48 (1916); **354**. 505 (1907); **355**. 1 (1907); **358**. 205, 267 (1908); **371**. 1 (1909); **380**. 148, 154, 177 (1911); **382**. 129 (1911); **387**. 317 (1912); **190**. 269 (1912); **396**. 180 (1913); Ber. d. Deutschen Chem. Ges. **44**. 3707 (1911). —

kupferigen, bald blauen Oberflächenglanz. Die Konstitution des Karotins ist noch nicht aufgeklärt.[1])

Das Xanthophyll bildet längliche Täfelchen und Prismen. Die Kristalle sind pleochromatisch und zeigen stahlblauen Glanz. Auch diese Verbindung ist in ihrem Aufbau noch wenig aufgeklärt. Seine Zusammensetzung deutet auf ein oxydiertes Karotin hin. Viel besser sind wir über die Struktur der beiden Chlorophyllarten *a* und *b* unterrichtet. Eine ganze Reihe von Forschern haben sich mit der Erforschung der Konstitution dieser wichtigen Verbindungen befaßt. Es seien genannt *Schunk, Marchlewski, Nencki* und *Tswett*. Den Hauptfortschritt in der Erkenntnis der Zusammensetzung des Chlorophylls verdanken wir *Willstätter*. Ihm ist es gelungen, die vier genannten Farbstoffanteile der Chloroplasten zu trennen und genau zu charakterisieren.

Das Chlorophyll enthält Magnesium. Dieses Element ist ein Baustein des Chlorophyllmoleküls. Chlorophyll hinterläßt bei der Verbrennung 4·5% Asche. Sie besteht aus reiner Magnesia. Das Chlorophyll ist ein Derivat einer Trikarbonsäure. Ein Karboxyl ist mit Phytol und eines mit Methylalkohol verestert. Phytol ist ein ungesättigter, primärer Alkohol der Fettreihe mit offener Kette von Kohlenstoffatomen. Die Kohlenstoffkette ist stark verzweigt.[2]) Phytol hat die Zusammensetzung $C_{20}H_{39}.OH$.[3]) Es macht etwa ein Drittel des Chlorophyllmoleküls aus.

Chlorophyll a und b sind mikrokristallinisch. Chlorophyll a bildet ein blauschwarzes Pulver. Beim Verreiben nimmt es einen stahlblauen Glanz an. Die b-Form ist dunkelgrün bis grünschwarz. Die Lösung des Chlorophylls a in Äthylalkohol ist blaugrün, tiefrot fluoreszierend. Die konzentrierte, ätherische Lösung ist blau. Beim Verdünnen wird die Farbe mehr grünlich. Chlorophyll b gibt mit Alkohol eine mattgrüne, mit Äther eine leuchtend grün gefärbte Lösung. Beide Anteile zeigen zum Teil verschiedene Eigenschaften und haben eine verschiedene Zusammensetzung. Während man früher annahm, daß die Zahl der Chlorophyllarten eine sehr große sei, hat *Willstätter* beweisen können, daß wahrscheinlich im ganzen Pflanzenreich der gleiche Farbstoff an der Assimilation von Kohlensäure und Wasser beteiligt ist.

Von großem Interesse ist die Auffindung eines Fermentes in den chlorophyllführenden Pflanzenorganen, das Chlorophyll spalten kann. Es ist Chlorophyllase genannt worden.[4]) Dieses Ferment löst die esterartige Bindung zwischen dem Phytol und dem Karboxyl, das es besetzt hält. Es handelt sich um eine Hydrolyse, die in Analogie mit der Verseifung von Fetten durch die Lipase zu setzen ist. Läßt man die Chlorophyllase in alkoholischer Lösung auf Chlorophyll einwirken, dann folgt der Abspaltung des Phytols eine Anlagerung desjenigen Alkohols, den man als Lösungsmittel verwendet hat.

L. Marchlewski: Biochem. Zeitschr. **42**. 234 (1912). — *B. A. Jacobsohn* und *L. Marchlewski:* Bull. de l'Ac. des sciences de Cracovie. Classes des sciences math et nature. A. Februar 1912. — *Tswett:* Biochem. Zeitschr. **35**. 433 (1911).

[1]) Vgl. *Heinrich H. Escher:* In.-Diss. Zürich 1909.

[2]) Vgl. dazu: *R. Willstätter, Erwin W. Mayer* und *Ernst Hüni; Liebigs* Annalen. **378**. 73 (1910).

[3]) *Richard Willstätter, O. Schuppli* und *Erwin W. Mayer: Liebigs* Annalen. **418**. 121 (1919).

[4]) *Richard Willstätter* und *Arthur Stoll: Liebigs* Annalen. **378**. 4 (1910).

Die folgenden Formeln ergeben den Verlauf der einzelnen Reaktionen. Als Alkohol sei der Äthylalkohol gewählt.

1. Hydrolyse in wässeriger Lösung:

$$\underbrace{C_{32}H_{30}ON_4Mg\begin{matrix}COO\,.\,\overbrace{CH_3}^{\text{Methyl-gruppe}}\\COO\,.\,\underbrace{C_{20}H_{39}}_{\text{Phytol-gruppe}}\end{matrix}}_{\text{Chlorophyll}} + H_2O =$$

$$\underbrace{C_{32}H_{30}ON_4Mg\begin{matrix}COO\,.\,CH_3\\COOH\end{matrix}}_{\text{Chlorophyllid}} + \underbrace{C_{20}H_{39}\,.\,OH}_{\text{Phytol.}}$$

2. Spaltung in äthylalkoholischer Lösung (Alkoholyse):

$$C_{32}H_{30}ON_4Mg\begin{matrix}COO\,.\,CH_3\\COO\,.\,C_{20}H_{39}\end{matrix} + C_2H_5\,.\,OH +$$

$$\underbrace{C_{32}H_{30}ON_4Mg\begin{matrix}COO\,.\,CH_3\\COO\,.\,C_2H_5\end{matrix}}_{\text{Äthylchlorophyllid}} + \underbrace{C_{20}H_{39}\,.\,OH.}_{\text{Phytol.}}$$

Bei der Besprechung der Spaltung der Glyzeride durch Lipase hatten wir erwähnt, daß es gelungen ist, Neutralfette aus den Bausteinen Glyzerin und Fettsäuren zu erhalten, wenn man diese in hoher Konzentration der Wirkung des genannten Fermentes überläßt. Es ist von großem Interesse, daß es möglich ist, Chlorophyll aus Phytol und dem nach seiner Abspaltung verbliebenen, Chlorophyllid genannten, Reste aufzubauen, wenn man die Chlorophyllase auf dieses Gemisch einwirken läßt:[1])

$$\underbrace{C_{32}H_{30}ON_4Mg\begin{matrix}COO\,.\,CH_3\\COOH\end{matrix}}_{\text{Chlorophyllid}} + \underbrace{OH\,.\,C_{20}H_{39}}_{\text{Phytol}} - H_2O \longrightarrow$$

$$C_{32}H_{30}ON_4Mg\begin{matrix}COOCH_3\\COOC_{20}H_{39}.\end{matrix}$$

Aus dem Chlorophyll läßt sich das Magnesium durch vorsichtige Behandlung mit Oxalsäure entfernen. Es entsteht das Phäophytin.[2]) An Stelle des Magnesiums tritt Wasserstoff. Im übrigen wird die Struktur des Moleküls nicht verändert. Durch Abspaltung des Phytols gelangt man zum Phäophorbid. Chlorophyll a und b liefern verschiedene Chlorophyllide, Phäophytine und Phäophorbide. Die letzteren Verbindungen kann man aus dem Chlorophyllid auch direkt unter Abspaltung von Magnesium gewinnen.

Die folgenden Formeln unterrichten über die geschilderte Art des Abbaus des Chlorophylls:

---

[1]) *R. Willstätter* und *A. Stoll: Liebigs* Annalen. **380**. 148 (1911).

[2]) *R. Willstätter* und *Ferd. Hocheder:* Ebenda. **354**. 205 1907). — *R. Willstätter, Ferd. Hocheder* und *Ernst Hug:* Ebenda. **371** 1 (1909).

$$Mg\,N_4\,C_{32}\,H_{30}\,O - COOCH_3 - COO\,.\,C_{20}\,H_{39}$$
Chlorophyll.

$$+ H_2O$$
$$\downarrow \text{ durch Chlorophyllase}$$
$$Mg\,N_4\,C_{32}\,H_{30}\,O - COOCH_3 - COOH + C_{20}\,H_{39}\,.\,OH$$
Chlorophyllid — Phytol

$$- Mg + 2H$$
$$\downarrow \text{ durch verdünnte Säure}$$
$$N_4\,C_{32}\,H_{32}\,O - COO\,.\,CH_3 - COOH.$$
Phäorphorbid.

$$Mg\,N_4\,C_{32}\,H_{30}\,O - COO\,.\,CH_3 - COO\,.\,C_{20}\,H_{39}$$
Chlorophyll

$$- Mg + 2H$$
$$\downarrow \text{ mit verdünnter Säure}$$
$$N_4\,C_{32}\,H_{32}\,O - COO\,.\,CH_3 - COO\,.\,C_{20}\,H_{39}$$
Phäophytin.

$$+ H_2O$$
$$\downarrow$$
$$N_4\,C_{32}\,H_{32}\,O - COO\,.\,CH_3 - COOH + C_{20}\,H_{39}\,.\,OH$$
Phäophorbid — Phytol.

Durch Alkali lassen sich Chlorophyll und auch die erwähnten Abkömmlinge weiter spalten. Es tritt dabei nicht nur Hydrolyse ein, sondern es kommt zu sekundären Veränderungen. Chlorophyll liefert mit Alkali Iso-chlorophyllin. Dieses geht bei der Einwirkung von Säure in Phytochlorin über:

$$Mg\,N_4\,C_{32}\,H_{30}\,O - COO\,.\,CH_3 - COO\,.\,C_{20}\,H_{39}$$
Chlorophyll

$$\downarrow \text{ durch Alkali}$$
$$Mg\,N_4\,C_{32}\,H_{30}\,O - COOH - COOH$$
Iso-chlorophyllin

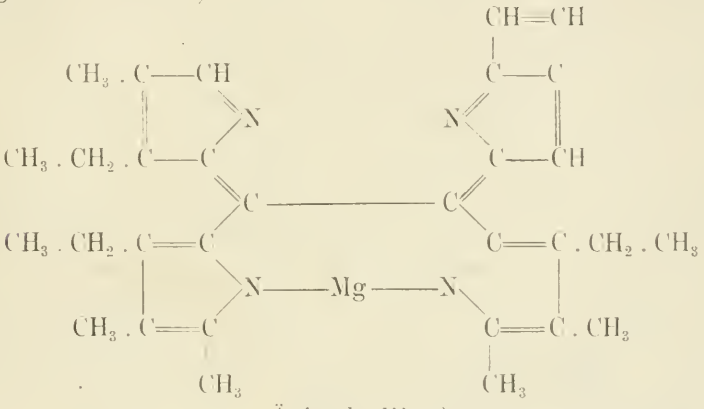
$$- Mg + 2H$$
$$\downarrow \text{ durch Säure}$$
$$N_4\,C_{32}\,H_{32} - COOH - COOH$$
Phytochlorin.

Uns interessiert hier ganz besonders der Abbau des Chlorophylls zu tieferen Spaltprodukten. Durch Einwirkung von Alkalien sind die sog. Phylline und Porphyrine erhalten worden.[1]) Die ersteren sind Karbonsäuren. Sie enthalten noch das Magnesium. Die letzteren stellen ebenfalls Karbonsäuren dar, doch fehlt ihnen das Magnesium. Sie entstehen aus den Phyllinen durch Abspaltung dieses Elementes.

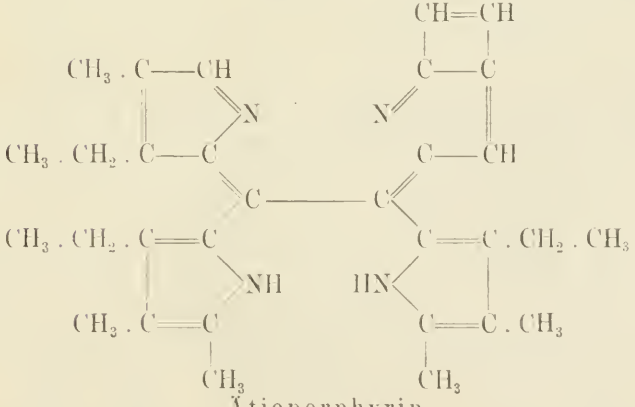
[1]) *R. Willstätter* und *Adolf Pfannenstiel:* Annalen der Chemie, **358**, 205 (1907). — *R. Willstätter* und *Hermann Fritzsche:* Ebenda, **371**, 33 (1909).

Die Oxydation dieser Abbauprodukte führt, wie S. 697 erwähnt, zu Verbindungen, die zu solchen nahe Beziehungen besitzen, die wir bereits als Abbaustufen des Hämatins und seiner Abkömmlinge kennen gelernt haben. Phylloporphyrin ergibt eine Verbindung, die mit dem Imid der dreibasischen Hämatinsäure identisch ist. Ferner sind bei der Reduktion von Chlorophyllabkömmlingen Verbindungen gewonnen worden, die Anteilen des Hämopyrrolgemisches entsprechen[1]), das bei der Einwirkung von Reduktionsmitteln auf Hämatin bzw. Hämin erhalten wird (vgl. S. 697).

Endlich sei noch erwähnt, daß es gelungen ist, Chlorophyll zur karboxylfreien Stammsubstanz dem Ätiophyllin, $C_{31}H_{34}N_4Mg$, und Ätioporphyrin, $C_{31}H_{36}N_4$, abzubauen. Die letztere Verbindung entsteht aus ersterer unter Austritt des Magnesiums. Sie ist mit dem durch Abspaltung der beiden Karboxyle aus Hämoporphyrin hervorgehenden Porphyrin identisch (vgl. S. 696). *Willstätter* und *A. Stoll* geben diesen Verbindungen die folgenden Formeln[2]):



Ätiophyllin.[3])



Ätioporphyrin.

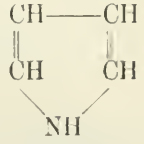
[1]) Vgl. *Richard Willstätter* und *Yasuhiko Asahina:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **44**. 3707 (1911) und S. 697.

[3]) Vgl. *William Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **110**. 93 (1920).

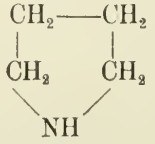
[2]) Die punktierten Linien stellen Partialvalenzen im Sinne von *A. Werner* dar. Vg. *A. Werner:* Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Chemie. 5. Auflage. F. Vieweg, Braunschweig 1913.

Wir erkennen in diesen Formeln ohne weiteres wieder vier Pyrrolringe, wie beim Hämatin. Eine recht nahe Verwandtschaft von Teilstücken des Chlorophylls und des Hämatins ist nach den bisherigen Ergebnissen der Erforschung dieser beiden Verbindungen ohne Zweifel vorhanden. Daraus darf nun nicht, wie es früher geschehen ist, auf irgend welche Analogien in der Funktion dieser Verbindungen geschlossen werden. Ebenso wenig ist es angängig, Rückschlüsse auf die Beziehungen des Hämatins zum Chlorophyll und umgekehrt zu ziehen. Das fertige Chlorophyll ist vom Hämatin ganz verschieden. Der Eintritt der Phytolgruppe ist in gewissem Sinne der Beziehung des Hämatins zum Globin vergleichbar. Doch sind die Eigenschaften des Blutfarbstoffs und des Blattfarbstoffs ganz verschiedene. Vielleicht ergeben sich aber gemeinsame Punkte in der Entstehung beider Verbindungen. Leider sind wir weder über die Bildung des Blattfarbstoffs in der Pflanze, noch über die des Blutfarbstoffs bzw. des Hämatins im tierischen Organismus unterrichtet. Es ist wohl möglich, daß zunächst Pflanzen- und Tierzellen dieselben Bausteine als Ausgangsmaterial zur Darstellung des respiratorischen Pigmentes bereiten und sich erst im Verlaufe der weiteren Synthese die Unterschiede entwickeln. Wir dürfen jedoch auf derartige Erscheinungen kein zu großes Gewicht legen, denn wir wissen, daß die Pflanzen- und Tierzellen überhaupt in allen prinzipiellen Punkten übereinstimmende Funktionen und die diesen entsprechenden Zellbestandteile zeigen. Wir treffen hüben und drüben entsprechend gebaute Kohlehydrate, Fette, Phosphatide, Proteine und Nukleoproteide an. Es sind die gleichen Bausteine vorhanden, und doch sind die fertigen Zellbestandteile ganz eigener Art, weil sie die einzelnen Verbindungen in verschiedener Anordnung und vielleicht auch in verschiedener Bindung enthalten. Außerdem wechselt die Menge der einzelnen Bausteine.

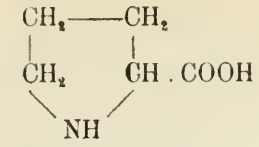
Bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse über den Aufbau des Chlorophylls vermögen wir der Entstehung dieses wichtigen Farbstoffes in den Zellen der Pflanzen nicht zu folgen. Wir können nur mit großer Wahrscheinlichkeit der Vermutung Ausdruck geben, daß auch hier die Synthese von einfacheren Produkten aus ihren Ausgang nimmt. Zunächst dürften wohl die beiden Anteile des Chlorophylls, das Phytol und das Chlorophyllid, für sich gebildet werden. Ihre Vereinigung, die die Chlorophyllase vollzieht, führt dann zum Chlorophyll. In welchem Stadium der Chlorophyllsynthese das Magnesium in das Molekül eingefügt wird, wissen wir nicht. Einstweilen können wir das Phytol mit keiner anderen, bekannten Verbindung in Beziehung bringen. Dagegen lassen die Pyrrolkerne, die am Aufbau der Chlorophyllide beteiligt sind, Vermutungen über ihre Herkunft zu. Wir haben nämlich bei der Besprechung der Aminosäuren einige kennen gelernt, die eine dem Pyrrol verwandte Struktur besitzen. Es seien jene Bausteine der Eiweißstoffe hier angeführt, die als Ausgangsmaterial zur Synthese des „Pyrrolringgerüstes“ des Chlorophylls in Betracht kommen können. Ihre Struktur sei mit derjenigen des Pyrrols verglichen:



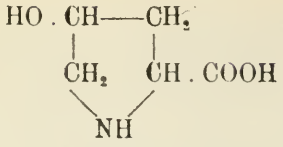
Pyrrol



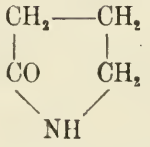
Pyrrolidin.



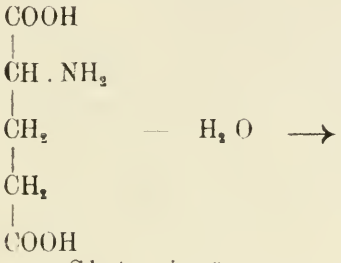
α-Pyrrolidinkarbonsäure = Prolin



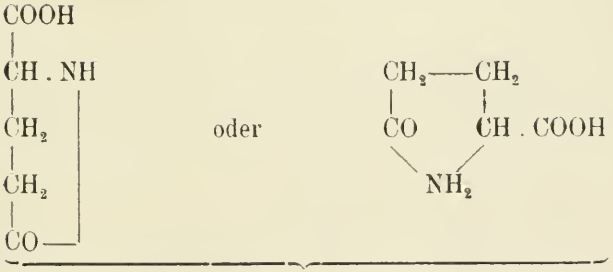
γ-Oxy-α-pyrrolidinkarbonsäure = Oxyprolin



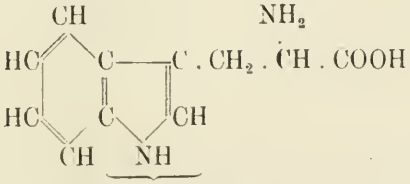
Pyrrolidon



Glutaminsäure



Pyrrolidonkarbonsäure



Pyrrolkern

Tryptophan = α-Amino-β-indol-propionsäure.

Prolin und Oxyprolin enthalten den Pyrrolidinkern. Die Glutaminsäure kann unter Wasseraustritt in ein Derivat des Pyrrolidonringes übergehen. Im Tryptophan endlich finden wir den Pyrrolkern vorgebildet. Wir können das Indol als Benzopyrrol betrachten. Schließ-

lich kommt auch noch das Glukosamin in Frage, das leicht in Pyrrolderivate übergeht.[1])

Es ist nun nicht sehr wahrscheinlich, daß die Pflanze zunächst eine dieser Aminosäuren und insbesondere das Tryptophan darstellt, um dann auf diesem Umwege zu jenen Pyrrolringen zu gelangen, die den Kern des Chlorophyllmoleküls bilden. Uns interessiert hier nur die Tatsache, daß die Pflanzenzelle den Pyrrolring mehrfach verwendet und ihn ohne Zweifel leicht bereiten kann. Es unterliegt keinem Zweifel, daß mit der völligen Aufklärung der Struktur des Chlorophylls und der Kenntnis aller seiner Abbaustufen auch Anhaltspunkte für ein erfolgreiches Studium der Synthese dieser Verbindung in der Pflanzenwelt gewonnen werden.[2])

Es ist ganz selbstverständlich, daß man seit der Feststellung, daß im Chlorophyll und im Hämatin sich entsprechende Atomgruppen finden, daran gedacht hat, es könnte das mit der Nahrung aufgenommene Chlorophyll das Ausgangsmaterial zur Bildung des letzteren abgeben. Leider sind unsere Kenntnisse über das Verhalten des Chlorophylls im Magendarmkanal noch sehr dürftige.[3]) Es wird wohl zur Abspaltung des Phytols kommen. Auch das Magnesium wird wahrscheinlich in Freiheit gesetzt. Was aber aus dem Reste des Chlorophyllmoleküls wird, wissen wir nicht. Es wäre von größtem Interesse zu erfahren, ob der tierische Organismus Bausteine des Chlorophylls direkt oder auch nach erfolgtem Umbau verwerten kann. Aus dem Umstande, daß im Kote Chlorophyll und daraus hervorgegangene Umwandlungsprodukte enthalten sind, darf nicht geschlossen werden, daß es und seine Abkömmlinge im tierischen Organismus keine Verwertung finden. Es ist ganz gut möglich, daß ein Teil des aufgenommenen Chlorophylls von den tierischen Zellen verwertet wird.

Ebensowenig, wie über das Verhalten des Chlorophylls im tierischen Organismus sind wir über die Beziehungen des mit der Nahrung aufgenommenen Blutfarbstoffs zu dem im Blute enthaltenen unterrichtet. Wir wissen nur, daß das Hämoglobin schon im Magen verändert wird. Die Salzsäure des Magensaftes wirkt spaltend auf die Globin-hämochromogen- bzw. Globin-hämatinverbindung. Es entsteht Hämochromogen bzw. Hämatin und daneben Globin, das ohne Zweifel vom Pepsin rasch in Peptone übergeführt wird. Ob schon Eisen im Magen aus dem Hämochromogen bzw. Hämatin abgespalten wird, ist noch nicht einwandfrei geprüft, dagegen wissen wir, daß im Darmkanal bereits ein Abbau zu eisenfreien Produkten erfolgt.[4]) Auch hier stehen wir noch vor zahllosen ungelösten Fragestellungen. Wir wissen nicht, wie weit der Abbau des Hämochromogens bzw. Hämatins bzw. des wahrscheinlich sich bildenden Hämatoporphyrins geht.[5]) Ferner ist uns

---

[1]) Vgl. *H. Pauly* und *E. Ludwig:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**. 170 (1922).

[2]) Vgl. auch *B. Oddo* und *G. Pollacci:* Gazz. chim. ital. **50**. I. 54 (1919).

[3]) Vgl. *L. Marchlewski:* Zeitschr. f. Biol. **41**. 33 (1904).

[4]) Vgl. hierzu *E. Abderhalden:* Zeitschr. f. Biol. **39**. 113 (1899). — *Emil Abderhalden* und *Rud. Hanslian:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **80**. 113 (1912).

[5]) Es ist möglich, daß das im Harn aufgefundene Hämatin und ferner das Hämatoporphyrin als Produkte aufzufassen sind, die der weiteren Umwandlung in den Geweben entgangen sind. Beide Verbindungen stammen jedoch möglicher Weise auch direkt von der aufgenommenen Nahrung her. Während die letztere Verbindung stets im Harn enthalten sein soll, ist das Hämatin selten anzutreffen. Vgl. z. B. *Saillet:*

unbekannt, in welchem Umfange die Resorption einsetzt, und was aus den resorbierten Produkten wird. Es ist sehr wohl möglich, daß der tierische Organismus Bestandteile des mit der Nahrung aufgenommenen Hämochromogens bzw. Hämatins in bestimmter Weise verwertet. Wenn dies nicht der Fall wäre, dann müßte die tierische Zelle in der Lage sein, Pyrrolkerne zu bilden. Vielleicht ist das Tryptophan ein direktes Baumaterial zur Bildung von Hämochromogen. Ob auch der Pyrrolidin- und der Pyrrolidonring von der tierischen Zelle zum Pyrrolring umgebaut werden können, wissen wir nicht.

Es sei vorausgeschickt, daß das Hämochromogen bzw. Hämatin in Beziehung zum Gallenfarbstoff steht. Dieser ergießt sich mit der Galle in den Darm. Wir können sie durch Anlegung einer Fistel nach außen ableiten und dann einmal die in 24 Stunden gebildete Galle genau messen und ferner ihren Gehalt an Gallenfarbstoff bestimmen. Da wir keine andere Quelle für diesen kennen, als den eisenhaltigen Paarling des Hämoglobins, und wir ferner wissen, in welcher Beziehung er zu diesem letzteren steht, so läßt sich leicht berechnen, wieviel Hämochromogen bzw. Hämatin in 24 Stunden in Gallenfarbstoff übergeht. Derartige Bestimmungen haben ergeben[1]), daß der Mensch im Tag etwa 0·5 *g* Gallenfarbstoff dem Darme zuführt. Dieser Menge entsprechen ungefähr 0·5 *g* Hämatin. Wir können weiter berechnen, wieviel Oxyhämoglobin notwendig ist, um diese Menge von Hämatin zu liefern. Wir haben nämlich früher festgestellt, daß der Blutfarbstoff bei der Spaltung etwa 4% Hämatin liefert.[2]) Somit entsprechen 0·5 *g* Hämatin 12·5 *g* Oxyhämoglobin.

Diese Menge Hämoglobin muß ohne Zweifel fortwährend ersetzt werden. Wir schließen das daraus, daß der Gehalt des Blutes an Hämoglobin bei gesunden Individuen annähernd konstant bleibt. Wenn wir ferner ein Tier längere Zeit hungern lassen, dann ist zwar die Bildung der Galle eingeschränkt, jedoch nicht aufgehoben. Immer gehen rote Blutkörperchen zugrunde. Es wird Hämoglobin frei, das wohl in den meisten Fällen zum Abbau kommt. Eine erhebliche Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes ergibt sich selbst nach recht langen Hungerperioden nicht. Wir können ferner einem Tiere große Mengen von Blut und damit von Hämoglobin entziehen. Selbst dann, wenn jede Nahrungszufuhr fehlt, kommt es wieder zur Neubildung von roten Blutkörperchen mit allen ihren Bestandteilen. Schließlich sei auch noch auf den Säugling hingewiesen, der in seiner Nahrung keine vorgebildeten Bausteine zur Bildung von Hämochromogen aufnimmt. Er wächst sehr rasch und baut fortwährend Blutfarbstoff auf. Allerdings scheint er Baumaterialien zur Bildung von solchen vom mütterlichen Organismus durch die Plazenta übernommen zu haben[3]), denn erst bei lange fortgesetzter Ernährung mit Milch tritt allmählich eine bedeutende Verarmung des Blutes an Hämoglobin auf, während innerhalb der normalen Zeit der ausschließ-

Bull. de thérapie. 400 (1894); Revue de méd. **16**. 542 (1896). — *O. Neubauer:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **43**. 456 (1900). — *Archibald E. Garrod:* Journ. of Physiol. **13**. 610 (1893); **17**. 350 (1894).

[1]) Vgl. hierzu *Edward H. Goodmann: Hofmeisters* Beitr. **9**. 91 (1907). — Vgl. auch *Th. Brugsch* und *K. Retzlaff:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **11**. 508 (1912).

[2]) Vgl. S. 691.

[3]) *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 500 (1902).

lichen Ernährung mit Milch — also während der Säuglingsperiode — der Hämoglobingehalt zwar im Verhältnis zum rasch zunehmenden Körpergewicht sinkt, jedoch seiner absoluten Menge nach zunimmt.[1]) Nun hat *Bunge* festgestellt[2]), daß die Milch sehr arm an Eisen ist. Es wäre denkbar, daß Eisenmangel der Bildung von Hämoglobin Schranken setzt. Allein es hat sich gezeigt, daß offenbar auch noch andere Baumaterialien fehlen, wenigstens kann man mit Milch und Eisen allein auf die Dauer nicht den normalen Gehalt des Blutes an Blutfarbstoff aufrecht erhalten.[3])

In besonders eindringlicher Weise tritt uns die Synthese des Blutfarbstoffs bei der Bildung der roten Blutkörperchen im Vogelembryo entgegen. Während man beim Säugetier an eine Übertragung von vorbereiteten Bausteinen von der Mutter auf den Fötus denken kann, muß das Vogelei beständig in sich alle Materialien zur Hämochromogen- und Hämoglobinbildung zur Verfügung haben. Ist Befruchtung erfolgt, dann fügen sich bestimmte Verbindungen zum roten Blutfarbstoff zusammen. Man hat aus Eiern ein sog. Hämatogen isoliert, das eine ähnliche Zusammensetzung wie das Hämoglobin haben soll.[4]) Es ist jedoch die vorliegende Beweisführung für diese Annahme ganz ungenügend, weil sie sich nur auf die Ergebnisse von Elementaranalysen stützt, und bekanntlich solche bei so kompliziert gebauten Molekülen gar nichts besagen. Man müßte auf Verbindungen fahnden, die zu irgend welchen Abbaustufen des Hämochromogens bzw. Hämatins in Beziehung stehen. Es liegt hier ein hochinteressantes und sicher an Früchten reiches Arbeitsgebiet vor.

Wenn wir alles zusammenfassen, was wir über die Bildung von Hämoglobin im tierischen Organismus wissen, dann kommen wir zum Schlusse, daß ohne jeden Zweifel fortwährend eine Synthese von Blutfarbstoff und damit von Hämatin erfolgt. Über die Herkunft der einzelnen zum Aufbau der letzteren Verbindung notwendigen Bausteine können wir zurzeit gar nichts Bestimmtes aussagen. Es scheint nach allen Erfahrungen, daß der tierische Organismus nicht unbedingt auf in der Nahrung vorgebildete Materialien — Abbaustufen des Chlorophylls und des Hämatins — angewiesen ist, sondern die Synthese des Hämatins aus einfacheren Baumaterialien vollziehen kann. Vielleicht wird das Tryptophan dazu verwendet. Auch die übrigen S. 704 und 705 genannten Verbindungen kommen als Baumaterial in Betracht.

Viel besser als über die Bildung des Hämatins im Organismus sind wir über seinen Abbau unterrichtet. Er führt, wie schon erwähnt, zum Gallenfarbstoff, und zwar zum Bilirubin. Subkutan zugeführtes Hämatin erscheint fast vollständig in Form von Gallenfarbstoffen in der Galle.[5]) Es ist sicher festgestellt worden, daß diese Umwandlung

---

[1]) Vgl. hierzu die Vorlesung über Eisen, Bd. II. Vorlesung 2.

[2]) *G. v. Bunge:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **16**. 173 (1892); **17**. 63 (1893); Zeitschrift f. Biol. **45**. 532 (1901).

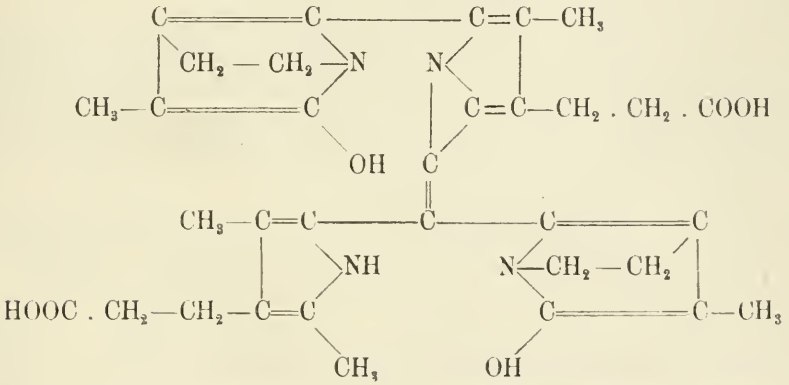
[3]) Vgl. z. B. *Emil Abderhalden:* Zeitschr. f. Biol. **39**. 113, 193, 483 (1909).

[4]) *G. v. Bunge:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 49 (1884). — *L. Hugonnenq* und *Albert Morel:* Compt. rend. de l'acad. des scienc. **140**. 1065 (1905); Journ. de physiol. et de pathol. génér. 8. 391 (1906). — Vgl. auch *G. Walter:* Zeitschr. f physiol. Chemie. 15. 747 (1891).

[5]) *Th. Brugsch* und *Joshimoto:* Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 8. 739 (1911).

von Hämatin in Bilirubin sich in der Leber vollzieht.[1]) Sie ist jedoch vielleicht nicht der einzige Ort der Gallenfarbstoffbildung, vielmehr sollen unter besonderen Verhältnissen auch andere Zellarten Bilirubin bilden können.[2]) Man hat z. B. beobachtet, daß bei Blutergüssen an Ort und Stelle Kristalle auftreten, die mit Bilirubin identisch sind.[3]) Auch in der Milz soll Gallenfarbstoff entstehen können.[4]) Ferner findet man in der Plazenta von Hunden Farbstoffe, die in engen Beziehungen zum Gallenfarbstoff zu stehen scheinen.[5]) Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob es tatsächlich eine nichthepatogene Gallenfarbstoffbildung gibt.[6])

Das Bilirubin[7]) kristallisiert aus heißem Dimethylanilin in großen, breiten, rhombischen Säulen. Es ist übrigens nicht einheitlich, es besteht vielmehr aus einem Gemisch von zwei Modifikationen.[8]) Das Bilirubin unterscheidet sich zunächst vom Hämatin durch das Fehlen des Eisens. Seine empirische Formel $C_{33}H_{36}N_4O_6$ weist verglichen mit der des Hämatins auf eine oxydative Veränderung des letzteren Moleküls beim Übergang in Bilirubin hin. Die Umwandlung ist keine einfache. Es finden vielmehr Umlagerungen statt. *William Küster*[9]) gibt ihm die folgende, den Triphenylmethanfarbstoffen ähnliche Konstitution:



[1]) Vgl. hierzu *Hans Stern:* Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **19**. 39 (1885). *O. Minkowski* und *B. Naunyn:* Ebenda. **21**. 1 (1886). — *E. Stadelmann:* Ebenda. **15**. 337 (1882); **27**. 93 (1890).

[2]) Vgl. z. B. *M. Afanasiew:* Zeitschr. f. klin. Med. **6**. 291 (1883). — *J. Latschenberger:* Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Klasse. **97**. Abt. IIb. 15 (1888).

[3]) Vgl. z. B. *R. Virchow: Virchows* Archiv. **1**. 379, 407 (1847).

[4]) Vgl. zu diesen Fragen besonders: *A. A. Hymans van den Bergh* und *J. Snapper:* Berliner klin. Wochenschr. **52**. 1081 (1916); *A. A. Hymans van den Bergh:* Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig. Johann Ambrosius Barth. 1918. — *G. Lepehne:* Münchener med. Wochenschr. **66**. 619 (1919).

[5]) Vgl. *C. Etti:* Jahresber. f. Tierchemie. **1**. 233 (1871); **2**. 287 (1872).

[6]) Vgl. auch *Hans Fischer* und *F. Reindel:* Münchener med. Wochenschr. **69**. Nr. 41, 1451 (1922).

[7]) Vgl. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. **2**. 635 (1910). (Bearbeitet von *William Küster.*) Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1910. — Biochem. Handlexikon. **6**. 277 (1911). (Bearbeitet von *Béla v. Reinbold.*) J. Springer. Berlin 1911.

[8]) Vgl. *William Küster, H. Bauer, K. Reihling* und *A. Schwaderer:* Zeitschr. für physiol. Chemie. **94**. 136 (1915).

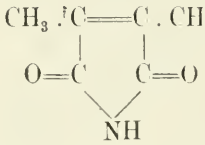
[9]) *William Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **99**. 86 (97) (1917). — Vgl. auch **121**. 80, 94, 110 (1922).

Nach dieser Formel ist Bilirubin als Pyridyl-pyrryl-pyrryl-pyrrolenmethan aufzufassen. Die gegebene Konstitutionsformel gibt eine Erklärung für das Bestehen von Modifikationen und ferner für die beobachtete Umlagerungsfähigkeit.

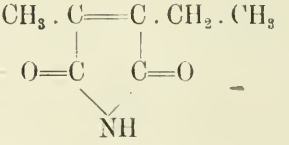
Reduziert man Bilirubin in alkalischer Lösung mit Wasserstoff und in kolloidem Zustand befindlichem Palladium, so erhält man Mesobilirubin,[1]) $C_{33}H_{40}O_6N_4$. Reduziert man mit Natriumamalgam, so gelangt man zu Mesobilirubinogen,[2]) $C_{33}H_{44}O_6N_4$.[3]) Dieses hat sich mit dem Urobilinogen. der Muttersubstanz des Urobilins, als identisch erwiesen.[4])

In diesem Zusammenhang ist von größtem Interesse, daß Hämin bei gelinder Reduktion unter Abspaltung von Eisen Mesoporphyrin liefert, Dieses kann durch weitere Reduktion in das farblose Porphyrinogen übergeführt werden. Stellt man diesem Befund gegenüber, daß man durch Reduktion von Bilirubin Mesobilirubin und durch weitere Reduktion Mesobilirubinogen und umgekehrt durch Oxydation der letzteren Verbindung Mesobilirubin erhält, so erkennt man, daß für Bilirubin, Mesobilirubin und Mesobilirubinogen, die alle drei die gleiche Molekulargröße haben, die gleichen Beziehungen bestehen, wie zwischen Mesoporphyrin und Porphyrinogen.[5]) Sehr interessant ist, daß Mesobilirubinogen unter pathologischen Verhältnissen auch im Harn gefunden worden ist.[6])

Die Aufspaltung des Bilirubins unter Reduktion mittels Eisessig-Jodwasserstoff führt zu einem zweikernigen Pyrrolderivat $C_{17}H_{24}O_3N_2$, Bilirubinsäure[7]) genannt. Durch Oxydation geht diese unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen in eine gefärbte Substanz, die Xanthobilirubinsäure über. Diese zerfällt weiter in Hämatinsäure[8]) und das Imid der Methyl-äthylmaleinsäure.



Imid der dreibasischen Hämatinsäure



Methyl-äthyl-maleinimid.

Hans Fischer und Mitarbeiter geben der Bilirubinsäure die folgende Strukturformel:[9])

---

[1]) *H. Fischer*; Zeitschr. f. Biol. **65**. 172 (1914).

[2]) *H. Fischer* und *P. Mayer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **75**. 342 (1911). — *W. Küster:* Ebenda. **82**. 463 (1912).

[3]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 204 (1911).

[4]) Vgl. hierzu auch *Th. Brugsch* und *K. Retzlaff:* Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. **11**. 508 (1912). — Über den Nachweis: *D. Charnas:* Biochem. Zeitschr. **20**. 414 (1909).

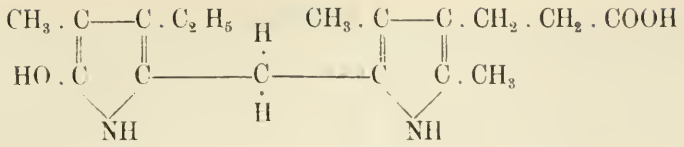
[5]) *Hans Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **47**. 2330 (1914); Zeitschr. f. Biol. **65**. 163 (1914).

[6]) Vgl. hierzu *William Küster; Liebigs* Annalen. **315**. 186 (1901); Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 1268 (1902); Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 294 (1906); **82**. 463 (1912), der zuerst den Zusammenhang zwischen Hämatin und Bilirubin erkannt hat.

[7]) *Hans Fischer* und *F. Meyer-Betz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **82**. 232 (1911). — Vgl. auch Münchener med. Wochenschr. Nr. 15 (1912).

[8]) *H. Fischer:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 1979 (1912). — *O. Piloty: Liebigs* Annalen. **390**. 191 (1912)

[9]) *Hans Fischer, S. Bartholomäus* und *H. Röse:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **84**. 267 (1913) und *Hans Fischer* und *H. Röse:* Ebenda. **89**. 255 (1914). — Vgl. weitere



Sie erklärt die weiteren Umwandlungen zwanglos. Durch energische Reduktion erhält man aus ihr neben wenig Phonopyrrolkarbonsäure [1]) die Isophonopyrrolkarbonsäure und sehr geringe Mengen Kryptopyrrol. [2])

Die mitgeteilten aus dem Bilirubin gewonnenen Abbaustufen ergeben ohne weiteres die nahen Beziehungen zum Hämatin. Ferner ist eindeutig erwiesen, daß der Gallenfarbstoff direkte Beziehungen zum Mesobilirubinogen bzw. Urobilinogen und damit zum Urobilin hat. [3]) Wir haben somit eine ganze Kette von Umwandlungsprodukten des Hämatins vor uns.

Es ist nun von größtem Interesse, daß Urobilinogen und Urobilin auch im tierischen Organismus in Erscheinung treten. Man hat sehr eifrig nach dem Entstehungsort dieser Verbindungen geforscht. Man glaubte zunächst, daß diese Verbindungen in den Geweben entstehen können. Es scheint jedoch, daß die Ansicht von *Friedrich Müller,* [4]) wonach die genannten Verbindungen ihre Bildung der Tätigkeit der Darmflora verdanken, trotz mancher gegenteiliger Behauptungen recht behält. In diesem Falle würde der Abbau des Hämatins im tierischen Organismus nicht über den Gallenfarbstoff hinausgehen. Urobilin wäre dann nicht als ein Stoffwechselprodukt der tierischen Zellen aufzufassen. Das im Darm gebildete Urobilin verbleibt zum Teil im Kot, zum Teil wird es resorbiert. Im letzteren Falle wird ein Teil davon wieder von neuem durch die Galle dem Darmkanal zugeführt. Es ließ sich auch zeigen, daß nach Verfütterung verschiedener Pyrrolderivate Urobilinogen gebildet wurde. [5]) Dieses gibt mit p-Dimethylaminobenzaldehyd:

Einzelheiten bei *W. Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **99**. 86 (1917). — Vgl. auch *Hans Fischer* und *Heinrich Röse:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 1579 (1912). — Vgl. dazu auch *O. Piloty* und *S. J. Thannhauser:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 2393 (1912). — Vgl. auch *Hans Fischer* und *Marianne Herrmann:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **122**. 1 (1922).

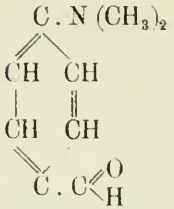
[1]) Vgl. *Piloty: Liebigs* Annalen. **377**. 314 (1910); *H. Fischer* und *S. Bartholomäus:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 1315 (1912); *H. Fischer* und *F. Meyer-Betz:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **82**. 96 (1912); *H. Fischer* und *H. Röse:* Ebenda. **82**. 391 (1912). — Vgl. auch *William Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **82**. 463 (1912).

[2]) *H. Fischer* und *H. Röse:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **45**. 3274 (1912); **46**. 439 (1913); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **89**. 255, 268 (1914).

[3]) Vgl. dazu auch *Scherer: Liebigs* Annalen. **57**. 180 (1846).

[4]) *Friedrich Müller:* Jahresber. d. Schlesischen Ges. f. vaterländ. Kultur. Breslau 1892. — Vgl. dazu auch *Wilhelm Hildebrandt:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **59**. H. 2—4 (1906); Deutsche med. Wochenschr. Nr. 12, Nr. 15 (1905); Münchener med. Wochenschr. Nr. 14 und 15 (1909).

[5]) *M. Jaffé* hat es zuerst aus Harn gewonnen (Zentralbl. f. die mediz. Wissenschaft. 243 (1868); 177 (1869); *Virchows* Archiv. **47**. 405 (1869).



eine prachtvolle Rotfärbung (*Ehrlich*sche Reaktion[1]).

Es besteht immer noch eine große Lücke in der Erforschung der Beziehungen des Hämatins zum Gallenfarbstoff. Es ist dies die eindeutige Feststellung, daß die erstere Verbindung nur auf diesem Wege zum Abbau gelangt. Es spricht vieles für eine derartige Annahme. Sie ist jedoch noch nicht scharf bewiesen. Ferner fehlen noch Einblicke in das weitere Schicksal des aus dem Darm resorbierten Urobilins. Wir wissen, daß es in den Harn übergehen kann und auch auf dem Wege der Galle in den Darm zurückkehrt, dagegen ist es schwer, diesen Kreislauf des Urobilins eindeutig quantitativ zu verfolgen. Es ist einstweilen nicht ausgeschlossen, daß Urobilin und Urobilinogen von den tierischen Zellen zum Teil verwertet werden.

Der Gallenfarbstoff kann leicht erkannt werden. Er erteilt der Galle die Farbe. Er wird in ihr vor allem durch die Gallensäuren in kolloider Lösung gehalten.[2]) Meist enthält die Galle nicht nur Bilirubin, sondern auch aus ihm hervorgegangene Umwandlungsprodukte. So finden wir fast beständig das Biliverdin.[3]) Es ist ein Oxydationsprodukt des Bilirubins. Das Biliverdin bewirkt die grüne Farbe der Galle. Überwiegt seine Menge, dann zeigt die Galle eine olivengrüne Färbung, wenn dagegen mehr Bilirubin zugegen ist, dann finden sich rote bzw. braune Farbtöne. Jede Tierart hat im allgemeinen eine bestimmt gefärbte Galle.

Eine ganze Skala von verschiedenen Oxydationsstufen erhält man aus Bilirubin, wenn man seine Lösung mit rauchender Salpetersäure oxydiert. Man sieht rote, rotgelbe, grüne, blaue und violette Farbtöne auftreten. Diese farbigen Umwandlungsprodukte liegen der sog. *Gmelin*schen Reaktion auf Gallenfarbstoffe zugrunde. Man unterschichtet die Gallenfarbstoff enthaltende Flüssigkeit vorsichtig mit konzentrierter Salpetersäure, die etwas salpetrige Säure enthält. An der Berührungsstelle beider Schichten treten dann farbige Ringe auf. Man kann den Gallenfarbstoff auch vor der Anstellung der Probe mit Chloroform ausziehen und dann die Salpetersäure zu dieser Lösung zufügen. Man hat den einzelnen Oxydationsstufen besondere Namen zugelegt, doch ist es fraglich, ob einheitliche Verbindungen zur Beobachtung gelangt sind. So hat man z. B. ein Cholecyanin[4]) und Choletelin[5]) unterschieden.

---

[1]) *P. Ehrlich:* Mediz. Woche. 1901. — Vgl. auch *O. Neubauer:* Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. München 1903.

[2]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 204 (1911).

[3]) Vgl. seine Darstellung aus Bilirubin *Städeler:* Vierteljahrsschr. d. Züricher Naturforsch. Ges. 8. 1 (1863). — *A. Jolles: Pflüger*s Archiv. **75**. 46 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chemie. **27**. 83 (1899).

[4]) *M. Jaffé:* Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. 241 (1868). — *A. Heynsius* und *J. F. F. Campbell: Pflüger*s Archiv. **4**. 520 (1871).

[5]) *R. Maly:* Sitzungsber. der Wiener Akad. (math.-naturw. Kl.). **57**. Abh. 2 (1886); 59 (1869). — *A. Heynsius* und *J. F. F. Campbell: Pflüger*s Archiv. **4**. 497 (1871).

Der Gallenfarbstoff tritt manchmal in großen Mengen in den sog. Gallensteinen auf. Es gibt insbesondere beim Rinde fast reine Bilirubinsteine. Derartige Konkremente können auch Biliverdin enthalten. Man hat in der Galle und in Gallensteinen noch andere Farbstoffe gefunden. Es seien das Biliprasin,[1]) das Choleprasin,[2]) das Bilifuszin[3]) und endlich das Bilipurpurin[4]) erwähnt. Das letztere ist identisch mit dem Phylloerythrin.[5]) Es wird angenommen, daß diese Verbindung im Darmkanal aus dem Chlorophyll hervorgeht, zur Resorption gelangt und dann durch die Galle wieder in den Darm zurückkehrt. Es bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten, zu erweisen, ob die genannten Verbindungen wirklich einheitliche Substanzen darstellen, und in welchen Beziehungen sie zum Bilirubin stehen. So ist z. B. das sog. Hydrobilirubin bereits als ein Gemisch erkannt worden.[6]) Soviel scheint ganz sicher zu sein, daß einzig und allein Bilirubin ein primäres Stoffwechselprodukt der Leberzellen darstellt.

Es sei noch erwähnt, daß dann, wenn der Abfluß der Galle nach dem Darme aus irgend einer Ursache — Verlegung des Gallengangs durch Schwellung seiner Schleimhaut, durch ein Konkrement, einen Tumor usw. — erschwert oder verhindert ist, es zu einem ohne weiteres in die Augen fallenden Symptomenkomplex kommt. Die Haut und besonders auch die Konjunktiven nehmen eine gelbe Farbe an. Sie ist durch Gallenfarbstoff bedingt. Die Galle staut sich. Die Bildung der Gallenbestandteile durch die Leberzellen erfolgt weiter. „Diese laufen schließlich gewissermaßen über", weil der normale Abfluß fehlt. Die Lymphbahnen tragen die Bestandteile der Galle dem Blute zu. Das Blutplasma wird gelb gefärbt.[7]) Es kommt dann bald zur Ausscheidung von Gallenfarbstoff in den Geweben und auch in der Haut. Der Urin zeigt gleichfalls eine tiefe, gelbe Färbung. Schüttelt man ihn, dann tritt gelb gefärbter Schaum auf. Auch Gallensäuren finden sich im Blutplasma. Ihre Anwesenheit in diesem macht sich in einer starken Verlangsamung der Herztätigkeit geltend. Es kommt zur Erscheinung des seltenen Pulses infolge der Einwirkung der erwähnten Säuren auf das Herz. Dauert die Behinderung des Gallenabflusses nach dem Darme längere Zeit an, dann kommt es auch zu einer Hypercholesterinoplasmie.[8]) Man nennt den ganzen Symptomenkomplex Ikterus.

Im Anschluß an die besprochenen Farbstoffe wollen wir ganz kurz noch einiger gefärbter Verbindungen gedenken, die im Tierreich anzutreffen sind, jedoch unseres Wissens nichts mit dem Sauerstofftransport zu tun

---

[1]) *Städeler:* Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Ges. in Zürich. 8. 1 (1863). — *A. Dastre* und *N. Floresco:* C. r. de la Soc. de biol. **49**. 306, 513 (1897).

[2]) *W. Küster:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 294 (1906); **94**. 163 (1915).

[3]) *Städeler: Liebigs* Annalen. **132**. 323 (1864). — *L. v. Zumbusch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 446 (1900).

[4]) *W. F. Löbisch* und *M. Tischler:* Monatsh. f. Chemie. **24**. 335 (1903). — *Ch. Marc Munn:* Journ. of Physiol. **6**. 22 (1885).

[5]) *L. Marchlewski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **48**. 207 (1904); **45**. 466 (1905). — Vgl. dazu auch *E. Schunek* und *L. Marchlewski: Liebigs* Annalen. **278**. 329 (1894); **284**. 81 (1895); **288**. 209 (1895); **290**. 306 (1896). — *L. Marchlewski:* Zeitschr. f. prakt. Chemie. **65**. 161 (1902); Biochem. Zeitschr. **3**. 320 (1907). — *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol Chemie. **96**. 293 (1916).

[6]) *Hans Fischer:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **73**. 204 (1911).

[7]) Vgl. u. a. *J. Feigl* und *E. Querner;* Zeitschr. f. d. gesamte experim. Med. **9**. 153 (1919).

[8]) *Ivar Bang:* Biochem. Zeitschr. **91**. 122 (1918).

haben und auch nicht als Sauerstoffspeicherer in Frage kommen. Wir haben bereits früher hervorgehoben, daß die Pflanzen eine außerordentlich große Anzahl verschiedenartiger Farbstoffe hervorbringen. Von einem großem Teil davon kennen wir die Konstitution.[1]) Von den bei den Tieren vorkommenden Farbstoffen ist zumeist nicht viel mehr als der Name bekannt. Nur bei einigen wenigen können wir wenigstens die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Klasse von Verbindungen angeben.

Wir kennen eine ganze Anzahl von schwarz oder braun gefärbten Farbstoffen. Solche finden sich in den Haaren, in der Haut (insbesondere der dunkel gefärbten Rassen), in den Pigmentzellen der Uvea usw.[2]) Man hat diese Farbstoffe als Melanine bezeichnet.[3]) Von keinem dieser Produkte können wir etwas über seine Zusammensetzung aussagen. Sie treten zumeist in sehr geringen Mengen auf. Ferner sind sie schwer von Beimengungen zu trennen, und endlich sind sie sehr widerstandsfähig. Ab und zu kommt es zu größeren Ansammlungen von derartigen Pigmenten. So trifft man bei den unechten Schimmeln häufig große Geschwülste in den Muskeln an, die ganz mit einem tintenartigen Saft erfüllt sind. Man hat den Eindruck, als wäre bei diesen Tieren das in der Haut nach der Geburt noch vorhandene Pigment zu diesen Stellen hingewandert. Das Pigment ist Hippomelanin genannt worden.[4]) Bei seiner oxydativen Spaltung konnte Guanidin gewonnen werden.[5]) Sie können durch intensive Bestrahlung stark an Menge zunehmen. Auch die Melanosarkome des Menschen und der Tiere enthalten auffallend viel Pigment (Sarkomelanin).[6]) Ab und zu kommt es bei melanotischen Neubildungen zur Ausscheidung von Pigment im Urin.[7]) Manchmal ist der frisch gelassene Harn bereits dunkel bis

---

[1]) Vgl. S. 71.

[2]) Vgl. über das Melanin der Chorioidea: *Landolt:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**. 192 (1899). — Über das Fuszin (Melanin der Retina): *Kühne* und *Sewell:* Untersuchungen aus dem physiol. Institut der Univers. Heidelberg. **3**. 221 (1883). — Haarmelanine: *N. Sieber:* Archiv. f. experim. Path. u. Pharm. **20**. 364 (1886). — *Spiegler:* Hofmeisters Beitr. **10**. 253 (1907). — *Ross Aiken Gortner:* Journ. of Biol. Chem. **8**. 341 (1910). — *Hugo Fasal:* Biochem. Zeitschr. **55**. 393 (1913). — *Helmann:* Arch. internat. de pharm. **12**. 271 (1904). — *H. Eppinger:* Biochem. Zeitschr. **28**. 181 (1910). — Hautmelanin: *J. Abel* und *Davis:* Journ. of experim. Med. **1**. 361 (1896). — *E. Meirowsky:* Über den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges. Werner Klinkhardt. Leipzig 1908. Mit viel Literatur.

[3]) Vgl. u. a. *O. v. Fürth:* Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **15**. 617 (1904). Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. G. Fischer. Jena 1903. Biochem. Handlexikon. **6**. 293 (1911). (Bearbeitet von *Franz Samuely.*) J. Springer. Berlin 1911.

[4]) *Berdez* und *M. Nencki:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **20**. 346 (1886). — *M. Nencki* und *N. Sieber:* Ebenda. **24**. 17 (1887). — *O. v. Fürth* und *E. Jerusalem:* Hofmeisters Beitr. **10**. 131 (1907). — *Peter Rona* und *Otto Riesser:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**. 143 (1908); **61**. 12 (1909). — *Maurice Piettre:* Congrès internat. de Pathol. comparée. 17.—23. Oktober 1912. — *J. Adler-Herzmark:* Biochem. Zeitschr. **49**. 130 (1913).

[5]) *Otto Riesser* und *Peter Rona:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **109**. 16 (1920).

[6]) *K. A. H. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**. 66 (1886). — *O. Schmiedeberg:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **39**. 1 (1897). — *E. Zdarek* und *R. v. Zeynek:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 493 (1902). — *H. Wolff:* Hofmeisters Beitr. **5**. 476 (1904).

[7]) *Zeller:* Arch. f. klin. Chir. **29**. 245 (1883). — *v. Jaksch:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 385 (1889). — *E. Zdarek:* Zeitschr. f. Heilkunde u. Path. **23**. 379 (1912). — *K. A. H. Mörner:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 66 (1887). — *A. Pribram* und *Ganghofner:* Prager Vierteljahrsschr. **88**. 16 (1865). — *J. Berdez* und *M. Nencki:* Archiv für experim. Path. u. Pharm. **20**. 246 (1886). — *D. Helman:* Arch. internat. de pharm. et de thérap. **12**. 271 (1903).

schwarz gefärbt. Meistens entsteht jedoch der Farbstoff erst nach erfolgter Oxydation des Harns. Man findet bei den Melaninen die Elemente C, H, N, S und O. Es spricht vieles dafür, daß sie aus Eiweißbausteinen hervorgehen. Tryptophan, Prolin, Oxyprolin und auch Tyrosin und Glukosamin sind geeignete Ausgangsmaterialien zur Bildung von Farbstoffen. Wir haben schon erwähnt, daß es Fermente gibt, die Tyrosin in einen Farbstoff und schließlich in ein braunes Pigment verwandeln.[1]) Tryptophan zeigt auch große Neigung zur Farbstoffbildung. Eine Umwandlung von Tyrosin in einen Farbstoff nimmt man auch bei der Bildung des Sepiaschwarzes[2]), des Sekretes der Tintenfische, an. Es ist auch an das 3, 4-Dioxyphenylalanin als Ausgangsmaterial für Pigmente gedacht worden.[3])

Eine große Gruppe von Farbstoffen stellen die sogenannten Lipochrome[4]) dar. Sie finden sich in der Pflanzen- und Tierwelt in großer Zahl. Über ihren Bau läßt sich zurzeit nichts aussagen. Aufgeklärt ist dagegen die Natur einer ganzen Reihe von gelben, zum Teil mit besonderen Namen, wie z. B. Lutein[5]) belegten Farbstoffen. Es hat sich herausgestellt, daß z. B. der gelbe Farbstoff des Blutserums, des Fettes, des Eidotters in engstem Zusammenhang mit der Nahrung steht, und zwar mit dem Xantophyll und dem Karotin der Pflanzennahrung. Das erstere ist im Hühnereigelb nachgewiesen worden. Das letztere findet sich im Blutplasma und im Fett.[6]) Auch aus dem Corpus luteum ist ein Farbstoff erhalten worden, der dieser Reihe angehört.[7]) Der enge Zusammenhang der erwähnten gelben Farbstoffe mit den Blattfarbstoffen der Nahrung ließ sich direkt feststellen. Beim Diabetes ist wiederholt eine eigenartige kanariengelbe Farbe der Haut beobachtet worden.[8]) Man hat von einer Xanthosis diabetica gesprochen. Diese Erscheinung ist in der letzten Zeit in Deutschland häufiger geworden. Der Umstand, daß reichliche Zufuhr von grünem Gemüse und vor allem von Mohrrüben — ein wesentlicher Bestandteil der jetzigen Kost! — mit dem Auftreten der Xanthosis parallel geht und diese mit dem Übergang zu anderer Nahrung sich vermindert, darf wohl als ein Beweis für den erwähnten engen Zusammenhang der genannten Farbstoffe angesehen werden.[9])

---

[1]) Vgl. S. 326. — Vgl. auch *Ross Aiken Gortner:* Biochem. Bull. **1**. 207 (1911); Americ. Naturalist. 743 (1911). — *L. C. Maillard:* Genèse de matières protéiques et des matières humiques. Masson et Cie. Paris 1913 (S. 416).

[2]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **24**. 21 (1887). — *O. v. Fürth* und *Schneider: Hofmeisters* Beitr. **1**. 241 (1901).

[3]) Vgl. *Bruno Bloch* und *P. Ryhner:* Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **5**. 179 (1917).

[4]) Vgl. *B. Krukenberg:* Vergleichende physiologische Studien. **1**. II. 111 (1880); 2. III. 36, 108 (1882).

[5]) *W. Halliburton:* Journ. of Physiol. **7**. 324 (1886).

[6]) Vgl. hierzu auch *A. A. Hymans van den Bergh* und *J. Snapper:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **110** (1913). — *R. Willstätter* und *H. H. Escher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **76**. 214 (1912). — *Leroy S. Palmer:* Journ. of biol. Chem. **23**. 261 (1915); **27**. 27 (1916).

[7]) *Heinrich H. Escher:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **83**. 198 (1913).

[8]) Vgl. *von Noorden:* Zuckerkrankheit. VI. Aufl. 181 (1912). — *Umber:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 30 (1916).

[9]) *M. Bürger* und *A. Reinhart:* Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **7**. 119 (1918). — *J. Laupe:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 12 (1919). — *W. Stöltzner:* Ebenda. Nr. 15, 419 (1919). — *H. Salomon:* Wiener klin. Wochenschr. **32**. 495 (1919). — Vgl. auch zu

Unter den Purpurfarbstoffen stoßen wir auf einen, der von Murex brandaris gebildet wird, und dessen Konstitution vollständig aufgeklärt ist. Wir haben seiner früher schon gedacht und angeführt, daß ihm die Konstitution eines 6, 6-Dibromindigos zukommt.[1])

Von den übrigen Farbstoffen erregt das Turazin[2]) noch unser besonderes Interesse. Es findet sich als rotvioletter Farbstoff in den farbigen Federn von Turacus, Gallirex und Musophaga. Dieser Farbstoff ist durch einen hohen Gehalt an Kupfer ausgezeichnet. Ferner wollen wir noch die Kochenillefarbstoffe anführen. Sie werden aus den getrockneten, ungeflügelten Weibchen der Schildlaus, Coccus cacti coccineliferi, gewonnen und enthalten die Karminsäure, $C_{22}H_{22}O_{13}$.[3])

Von großem Interesse ist die Feststellung, daß manche Farbstoffe der Schmetterlinge enge Beziehungen zu Verbindungen der Purinreihe besitzen.[4]) Auch bei niederen Wirbeltieren, z. B. Fröschen, hat man „Purinpigmente" (Guanin) festgestellt.[5]) Eingehend untersucht worden ist ferner der von *Boll* entdeckte Farbstoff der Netzhaut, der Sehpurpur.[6]) Er wird von Licht rasch ausgebleicht. Er löst sich in Galle und kann der Netzhaut damit entzogen werden. Bis jetzt ist über seine chemische Natur ebensowenig bekannt, wie über seine Beziehungen zum Sehakt.

Schließlich sei noch der Harnfarbstoffe Urochrom, Urorosein[7]) und Uroerythrin[8]) gedacht. Der letztere Farbstoff verleiht dem Sediment des Harnes seine rote Farbe. Seine Herkunft ist noch unaufgeklärt. Strittig ist auch die Herkunft des gelben Harnfarbstoffes Urochrom.[9])

---

der ganzen Frage *Hymans van den Bergh* und *P. Muller (J. Broekmeyer):* Biochem. Zeitschr. **108**. 279 (1920). — Interessant ist das Zusammentreffen von Cholesterinestern mit gelbem Farbstoff in den Xanthome genannten Geschwülsten.

[1]) Vgl. S. 626.

[2]) *Church:* Chemical News. **19**. 265 (1869); **65**. 218 (1892); Philosoph. Transactions. **183**. 511 (1892). — *B. Krukenberg:* Vergleichende physiol. Studien. **1**. V. 75 (1880). — *P. P. Laidlaw:* Journ. of Physiol. **31**. 464 (1904).

[3]) *C. Liebermann, Hörnig* und *F. Wiedermann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellschaft. **33**. 149 (1900). — *O. Dimroth:* Ebenda. **42**. 1611 (1909); **43**. 1387 (1910). — Über ihre Konstitution vgl. *O. Dimroth, W. Scheurer* und *St. Goldschmidt: Liebigs* Ann. **399**. 1 (1913). — *C. Liebermann* und *Hans Liebermann:* Ber. d. Deutschen Chem. Gesellschaft. **47**. 1213 (1914).

[4]) *F. G. Hopkins:* Chem. News. **60**. 57 (1899); Philosoph. Transactions. **186**. 661 (1894). — *Griffiths:* Compt. rend. de l'acad. des sciences. **115**. 958 (1892).

[5]) *J. Millot:* C. r. soc. de biol. **87**. 63 (1922).

[6]) *Boll:* Sitzungsber. d. Berliner Akademie der Wissensch. 3. November 1876. — *W. Kühne:* Untersuchungen des Heidelberger physiol. Instituts. **1**. 515 (1878); Zeitschr. für Biol. **32**. 21 (1895). — *P. Trendelenburg:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (Suppl.) 228 (1904).

[7]) Vgl. S. 518

[8]) *Zoja:* Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 705 (1892). — *A. Garrod:* Journ. of Physiol. **17**. 439 (1845). — *N. Borrien:* Journ. Pharmac. et Chim. [7.] **16**. 45 (1917).

[9]) *M. Weiss:* Biochem. Zeitschr. **30**. 333 (1910); **81**. 342 (1917); **102**. 228 (1920). Vgl. u. a. *Thudichum:* Journ. f. prakt. Chemie. **104**. 257 (1864); Journ. of the chem. soc. **13** (2). 397, 401 (1875); Chem. News. **68**. 275 (1893). — *Archibald E. Garrod:* Proceed. of the Royal Soc. **55**. 394 (1894). — *Ottorino Bocchi: Hofmeisters* Beitrag **11**. 79 (1907). — *St. Dombrowski:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 390 (1908). — *J. Browinski* und *St. Dombrowski:* Journ. de physiol. et de path. générale. 819 (1908). — *H. Hohlweg:* Biochem. Zeitschr. **13**. 199 (1908). — *K. E. Salomonsen:* Ebenda. **13**. 205 (1908).

Er soll durch Oxydation aus der Vorstufe Urochromogen hervorgehen. Es wird vermutet, daß das Urochrom in Beziehung zum Chlorophyll steht.[1])

Wir sehen eine große Fülle von gefärbten Verbindungen vor uns, die alle dem Zellstoffwechsel entstammen und ohne Zweifel im Organismus eine ganz bestimmte Rolle spielen. Leider vermögen wir nur mit ganz wenigen Ausnahmen etwas über ihren Bau, ihre Herkunft und ihre Funktion auszusagen.

[1]) Vgl. u. a. *H. E. Roaf:* Biochem. J. **15**. 687 (1921).

Sachverzeichnis.

(Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.)

A.

Abfangeverfahren zum Studium des Zuckerabbaus 128 ff.
Abomasus 101.
Accipenserin 398.
Achroglobine 699.
Acrylsäure 650.
Actinohämatin 699.
Adenase 677.
Adenin 645.
— Abbau 670 ff.
— in Pflanzen 647.
— Vorkommen 646.
Adenosin 655.
Adenosinphosphorsäure 656.
Adipocire 295.
Adipositas 296.
Adonin 70.
Adonit 30.
Adonitin 70.
Adrenalin 156, 158, 525, 614, 624 ff.
— Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 156, 158 ff.
— Glukosurie 158.
— Nachweis 625.
Äpfelsäure, Beziehung zur Milchsäure 132.
— Quelle für Glukose 208.
Äther, Glukosurie 158.
Ätherische Öle 463.
Ätherschwefelsäuren 513.
— im Harn 591.
Äthylalkohol, Bildung in der Leber 143.
— Bildung beim Zuckerabbau 125 ff.
Äthylaminsulfonsäure 598.
Äthylbenzol, Verhalten im Organismus 556.
Äthylchlorophyllid 701.
Äthylenoxyd 243.
Ätiopaphyrin 697.
Ätiophyllin 703.
Agar-Agar 56.
Agmatin, Vorkommen in Pflanzen 438.
— Wirkung 525.
Akonitin 445.
Akrolein 211.
Akrose 19.
Aktinohämatin 699.
Aktivität, optische 19.
Akzessorische Nahrungsstoffe 77, 107.
Alanin 21, 315.
— Abbaustufen 599.
— Bildung von Brenztraubensäure aus 133. 611.
— Entstehung von — aus Brenztraubensäure 613.
— Bildung in Pflanzen 438.
— Konfiguration 316.
— Quelle für Glukose 205, 208.
β-Alanin 453.
Alaninamid 588.
Alanyl-glyzin 354.
d-Alanyl-d-alanin 361.
d-Alanyl-glyzin 392.
d-Alanyl-glyzin-anhydrid 357
Alanyl-glyzyl-glyzin 358, 359.
Alanyl-glyzyl-leuzyl-valin 359.
Alanyl-glyzyl-leuzyl-valyl-glyzyl-alanyl-glyzyl-leuzyl-glyzyl-l-tyrosin 359.
d-Alanyl-glyzyl-l-tyrosin 398.
β-Alanyl-histidin 635.
Alanyl-leuzin 354.
d-Alanyl-l-leuzin 364.
Albumine 395.
Albumosen 351.
Albumosen, aussalzbare und nicht aussalzbare 351.
Aldehyde, Einfluß auf alkoholische Gärung 132.
Aldehydmutase 254.
Aldohexosen 16.
Aldol 187, 194.
Aldosen 16, 35.
Aleuronkristalle 392.
Alimentäre Glukosurie 151.
Alizarin 71, 78.
Alkaliseifen 216.
Alkaloide 444.
— asymmetrische Synthese mittelst 91.
— Bedeutung für die Pflanzen 450 ff.
Alkaptonurie 561, 595.
Alkohol, Verfettung 294.
Alkoholische Gärung 35. 108.
Allantoin 587.
— in Pflanzen 663.
— Bildung 664, 672.
Allesfresser 78.
Allose, l- und d- 25.
Alloxan 585, 590.
Alloxantin 590.
Alloxyproteinsäure 637.
Almén-Nylandersche Probe 32.
Altrose, l- und d- 25.
Alytes obstetricans, Eiweißumbau 571.
Amandin 396.
Ameisensäure 13, 212.
— als Abbauprodukt 460.
Amine, Bildung 452, 522.
— im Harn 522.
Aminoäthylalkohol 241, 462.
Aminoaldehyde 462.
Aminoameisensäure 313. 576.
Aminoazetaldehyd 256, 347. 462.

Aminoazidurie 549, 553.
Aminobenzoësäure, Fütterungsversuch mit 578.
Aminobernsteinsäure 333.
Aminobrenztraubensäure 600.
α-Aminobuttersäure 318.
— Abbau 193.
γ-Aminobuttersäure 455, 623.
Aminobutylenguanidin 439.
2-Amino-6, 8-dioxypurin 673.
6-Amino-2, 8-dioxypurin 673.
Aminoessigsäure 21, 313.
— Kupfersalz 313.
Aminoglutarsäure 333.
d-Aminoglyzerin 23.
l-Aminoglyzerin 23.
Aminoglyzerinsäure 600.
Aminoglyzerose 410.
Aminogruppen, Bestimmung 374 ff.
α-Amino-β-dimethyl-propionsäure 322.
α-Amino-δ-guanidino-n-valeriansäure 320.
α-Amino-β-imidazolyl-propionsäure 330.
α-Amino-β-indol-propionsäure 323.
α-Amino-isobutylessigsäure 322.
— Beziehung zu Azeton 192, 193.
α-Aminoisovaleriansäure 319.
— Abbau 192, 595.
α-Amino-n-kapronsäure 323.
α-Aminokapronsäure, Abbau 193, 615.
α-Amino-β-methyl-β-äthyl-propionsäure 322.
α-Amino-β-methyl-propionsäure 319.
α-Amino-β-oxypropionsäure 316.
α-Amino-β-p-oxyphenyl-propionsäure 326.
2-Amino-6-oxypurin 646, 648.
6-Amino-2-oxypyrimidin 650.
α-Amino-δ-oxyvaleriansäure 332.
p-Aminophenol 513.
α-Amino-β-phenylpropionsäure 324.
α-Amino-propionsäure 21, 315.
α-Animo-propionsäure, Bildung von Brenztraubensäure aus 133.
— Quelle für Glukose 205.
l-α-Aminopropionsäure, Beziehung zur β-Oxybuttersäure 191.
β-Aminopropionsäure 634.
α-Amino-β-propyl-propionsäure 323.
6-Aminopurin 646.
— Abbau 670 ff.
Aminopurine 645.
Aminosäurealdehyde 346.
Aminosäurechloride 359.
Aminosäureester 349.
Aminosäuren 312 ff.
— Abbau durch Bakterien 451 ff.
— Abbau im Darmkanal 504 ff.
— Abbau im Zellstoffwechsel 572 ff., 593 ff.
— Art des Abbaus 593 ff.
— Bildung in Pflanzen 405 ff.
— Bildung aus Eiweiß durch Pankreas- und Darmsaft 478 ff.
— Bildung im Zellstoffwechsel 545 ff.
— im Blute 533 ff.
— Einteilung 344.
— Nachweis 348 ff., 374 ff.
— Nachweis im Darminhalt 478.
— Neubildung 499, 612 ff.
— Quellen für Glukose 172, 177, 186, 200, 203.
— Prüfung ihrer Wertigkeit 499 ff.
— Schema des Abbaus 610.
— Schema der Bildung 613.
— Titration 376.
— Übersicht über ihren Abbau 460 ff.
— Rolle im Zellstoffwechsel 538 ff.
— Zusammenstellung 340 bis 344.
— Zusammenstellung der Kuppelung der Aminogruppen 620.
α-Amino-β-thiopropionsäure 317.
α-Aminovaleriansäure, Abbau 193.
δ-Aminovaleriansäure 454.
Ammoniak als Bestandteil von Proteinen 338.
Ammoniumkarbonat 574.
Ampholyte 312.
Amygdalin 70.
d-Amylalkohol 323.
Amylane 56.
Amylchlorid 22.
Amylnitrit, Glukosurie 158, 458.
Amylolytische Fermente 99.
— — der Leber 147.
Amylopektin 58.
Amylose 58.
Amylum 57.
α- und β-Amyrin 226.
Anaphylaxie 402, 501.
Anhalin 444.
Anhydro-arabino-galaktose-galakturonsäure 57.
Anhydrotrifruktosekomplexe 55.
Anoxybiose 139.
Anpassung des Blattfarbstoffs an Strahlenart 83.
Anthocyane 71.
Antiketogene Körper 190.
Antimon, Verfettung 294.
Antoxyproteinsäure 637.
Apiin 41.
Apiose 41.
Arabinose 28, 29.
Arabinoside 68.
Arabit 30.
Arabonsäure 30.
Arachinsäure 212, 309.
Arachnolysin 304.
Arbeit, Einfluß auf Glykogengehalt der Muskeln 119.
Arbutin 68.
— methyliertes 68.
Arekaidin 446.
Arekolin 447.
Arginase 320, 572.
Arginin 320.
— Harnstoffbildung aus 572.
— Quelle für Glukose 208.
— Vorkommen in Pflanzen 436.
— seine Bedeutung 499.
— Beziehung zum Kreatin 631.
Arsen, Glukosurie 158.
— Verfettung 294.
Artfremdes Fett 277.
Arthritis deformans 565.
Aschamin 246.
Asparagin 335.
— Bedeutung als Nahrungsstoff 511.
— Bedeutung für Pflanzen 435 ff.
Asparaginsäure 333.
— Quelle für Glukose 208.
— seine Bedeutung 499.

Asparagyl-diglyzin 355.
Asparagyl-monoglyzin 355.
Assimilation von Kohlensäure und Wasser 80 ff.
Assimilationsgrenze für Kohlehydrate 151.
Assimilationsquotient 85.
Assimilatorische Leistung 85.
Assimilatorischer Koeffizient 84.
Asymmetrische Synthesen 85 ff., 89.
Asymmetrisches Kohlenstoffatom 20.
Atherosklerose 306.
Atropin 445, 448.
Aufzucht, sterile 106 ff.
Ausflockung 311.
Aussalzung von Proteinen 311, 386.
Autolyse 464, 547.
Azetaldehyd 128.
— Vorkommen im Blut und Harn 134. 187.
— Beziehung zur Azetessigsäure 194.
Azetessigsäure 189, 283.
— Bildung aus Brenztraubensäure 135.
— Abbau 284.
Azeton 15, 189, 283, 595.
— Glukosurie 158.
Azetonkörper 189.
Azetonoplasmie 196, 202.
Azetonurie 190.
Azetophenon 283.
Azetyl-benzol 283.
Azetylcholin 244.
Azetylierung 618 ff.
Azetyl-glukosamin 42.
Azetyl-propionsäure 33.
Azi-nitromethan 415.

B.

Bacterium thermo 83.
Bakterien 505.
— denitrifizierende 419.
— nitrifizierende 413.
— stickstoffbindende 422.
— thermophile 426.
Bakteroidgewebe 425.
Bence-Jonesscher Eiweißkörper 396, 640.
Benzaldehyd 129.
Benzamid, Verhalten im Organismus 557.
Benzoësäure, Bildung 282.
Benzol, Abbau 514, 607.
Benzoyl-α-aminokapronsäure 616.
Benzoylessigsäure 282, 604.
Benzoyl-glukuronsäure 40.
Benzoyl-glykokoll 314.
Benzoyl-glyzin 314.
Benzoylierung 619 ff.
Benzylalkohol 459.
Benzylazetaldehyd 603.
Benzyl-brenztraubensäure, Aminierung 603, 612.
Bernsteinsäure 454.
— Quelle für Glukose 208.
Betaïn 244.
— Möglichkeit der Bildung 621.
Betaïne 440 ff.
Betonizin 442.
Bezoarsteine 236.
Biliansäure 231.
Bilifuszin 713.
Biliprasin 713.
Bilipurpurin 713.
Bilirubin 708.
Bilirubinsäure 710.
Biliverdin 712.
Biologische Methode 402.
Biologisches Gesetz über Zellproteine 382.
Biosen 16.
Biuret 579.
Biuretreaktion 384, 579.
Blättermagen 101.
Blattfarbstoff 699 ff.
Blausäure, Vorkommen in Pflanzen 412.
Blut, Aminosäuregehalt 533 ff.
Blutfarbstoff 687 ff.
— Herkunft 706.
Blutkörperchen, rote, Zuckergehalt 145.
Blutzucker 144.
Bohnenstärke 58.
Bombicesterin 225.
Bornesit 43.
Böttchersche Probe 32.
Brenzkatechin 514.
Brenzkatechinschwefelsäure 514.
Brenztraubensäure 127.
— aus Alanin 573.
— als sekundäres Abbauprodukt aus Eiweiß 374.
— Beziehung zur Glukose 205.
— Beziehung zur Harnsäure 582.
— kein Glykogenbildner 139.
— liefert Alanin 613.
Brenztraubensäurealdehyd, Beziehung zur Glukose 206.
Brenzschleimsäure 557.
Brenzschleimsäurealdehyd 557.
Brenzschleimsäureglykokoll 557.
d-Brom-chlor-propan-2-ol 23.
d- und l-Brompropionsäure 316.
Bufo agua, Adrenalin 625.
Bufotalein 236.
Bufotalin 236.
Bufotoxin 237.
Butter 309.
Butterfett 221.
Buttersäure 191, 212, 253.
Buttersäuregärung 35, 108.
Butylalkohol 615.
γ-Butyrobetain 622, 623.
Byssus 399.

C.

Cannizzarosche Reaktion 131, 253.
Carnaubasäure 309.
Carnaubylalkohol 309.
Carnivore 78.
Carotin 82.
Cerealose 50.
Cerebron 38, 249.
Cerebronsäure 249.
Cerebroside 249.
Cerotinsäure 309.
Cerotinsäure-cerylester 224.
Cerylalkohol 309.
Cetin 224.
Cetylalkohol 213, 224.
Cheiranthin 70.
Chemie, Bedeutung für Physiologie 3.
Chenocholsäure 236.
Chenocholyltaurin 236.
Chinaalkaloide 449.
Chinidin, asymmetrische Synthese mittelst 91.
Chinin 449.
— asymmetrische Synthese mittelst 91.
Chinol 606.
Chinolin 445, 449.
— Nomenklatur 608.
Chinovose 30.
Chitin 41.
Chloral, Glukosurie 158.
Chloralhydrat 123.
Chlorcruorin 699.
Chloroform, Glukosurie 158.
— Verfettung 294.
Chlorophyll 80, 81, 699 ff.
— Herkunft 704.
Chlorophyllase 700.
Chlorophyllid 701.

Chlorophyllformaldehydperoxyd 86.
Chlorophyllkomponente a und b 599.
Choladienkarbonsäure 231.
Cholan 231.
Cholankarbonsäure 232.
Cholansäure 232.
Cholatrienkarbonsäure 232.
Cholecyanin 712.
Choleprasin 713.
Cholestan 227.
β-Cholestanol 227.
Cholestenon 227.
Cholesterin 213, 225 ff.
— Konstitution 229.
— Beziehung zur Chol- bzw. Desoxycholsäure 232, 303.
— Einfluß auf Hämolyse 303.
Cholesterinester 225.
Cholesterinnachweis 226.
Cholesterinstoffwechsel 301 ff.
Choletelin 712.
Cholin 240.
— Bildung in Pflanzen 243.
— Bildung im tierischen Organismus 298.
— Möglichkeiten der Bildung 621.
— Einfluß auf Darmbewegung 300.
Cholsäure 230.
— Beziehung zu Cholesterin 232.
— Struktur 231.
Cholyl-glyzin 234, 617.
Cholyl-taurin 235.
Chondroitinschwefelsäure 43, 73, 639.
— Konstitution 337.
Chondromukoid 397.
Chondrosamin 43, 73.
Chymosin 472 ff.
Ciliansäure 232.
Cinchonin 449.
Colamin 241.
Colchicin 446.
Conhydrin 446.
α-Coniin 446.
Corpus luteum, Farbstoff 715.
Crotonsäure, Übergang in Azetessigsäure 286.
Cuorin 247.
Curare, Glukosurie 158.
Cyanhydrinsynthese 26.
Cyanidin 71.
Cyanin 71.
Cyanursäure 580, 589.
Cyclosen 43.
— seine Bedeutung 553.
Cystein 235, 317, 551.
Cysteinsäure 235, 318, 551.
Cystin 317.
— Bildung in Pflanzen 407.
— Quelle für Glukose 208.
— Unentbehrlichkeit 499.
Cyklogallipharsäure 213.
Cystinsteine 549.
Cystinurie 318, 530, 549.
Cytidin 655.
Cytidin-phosphorsäure 656, 657.
Cytosin 650.
Cytosinhexosephosphorsäure 656.

D.

Dambonit 44.
Darmflora 104.
— Wirkung auf Aminosäuren 504 ff.
— Wirkung auf Fettbausteine 269.
Darmmuzin 397.
Darmsaft, Bedeutung für Kohlehydratverdauung 103.
— Wirkung auf Eiweiß 477 ff.
Darmwand, vielleicht Bildungsstätte gepaarter Verbindungen 522.
Dehydro-cholsäure 231.
Dehydro-desoxycholsäure 231.
Delphinidin 71.
Delphinin 71.
Denaturierung der Proteine 389.
Denitrifizierende Bakterien 419 ff.
Desaminierung 601.
Desoxycholsäure 231, 233, 617.
— Beziehung zu Cholesterin 232.
Desoxycholyiglyzin 234, 617.
Deuteroalbumosen 351.
Dextrine 59, 63.
— kristallisierte 59.
Dextrose 38.
— Beziehung zum Glykogen 139.
Dextroseabbau 123 ff.
Diabetes mellitus 178 ff.
— Lipoplasmie bei 275.
Diäthyl-methylsulfiniumbase 592.
Diäthylsulfid 525.
Dialursäure 583.
Dialyse 311.
— kompensatorische 144.
Diamine bei Cystinurie 549.
α, ε-Diamino-n-kapronsäure 324.
Diamino-monophosphatide 247.
Diamino-propionsäure, Abbau 599.
Di-(α-amino-β-thiopropionsäure) 317.
α-δ-Diamino-valeriansäure 320.
Diaminurie 549, 554.
Diastase 50, 99.
— der Leber 148.
Diazeturie 190.
Diazobenzolsulfosäure 331.
Diazoreaktion 639.
Dibenzoyl-α-ε-diamino-valeriansäure 561.
Dibenzoyl-ornithin 561.
6, 6-Dibromindigo 626, 676.
d-Dibutyrin 23.
l-Dibutyrin 23.
α, α-Dichlorhydrin 215.
Dierucin 218.
Digitalisglukoside 70.
Digitonin 38.
Digitoninchlesterid 305.
Digitonin-cholesterinverbindung 226, 305.
Diglyzeride 218.
Diglyzeridphosphorsäure 256.
Diglyzyl-glyzin 376.
Diglyzyl-lysin 356.
Diglyzyl-lysyl-glyzin 356.
Dihydrocholesterin 227.
2, 5-Diketopiperazine 357
3, 5-Dijodtyrosin 327.
Diketone, Einfluß auf alkoholische Gärung 132.
p-Dimethylaminobenzaldehyd 711.
Dimethylbetain des Prolins 411.
1, 3-Dimethyl-2, 6-dioxypurin 663.
3, 7-Dimethyl-2, 6-dioxypurin 663.
Dimethyl-guanidin, asymmetrisches 627, 634.
— -oxyprolin 442.
— -propenylamin 245.
1, 7-Dimethyl-xanthin 663, 675.
3-7-Dimethyl-xanthin 663.
Di-β-naphtalin-sulfo-tyrosin 371.
Dinukleotid 657.

Dioleostearin 217.
Diosen 16.
1, 2-Dioxyanthrachinon 78.
Dioxyazeton 130.
3, 4-Dioxybenzoësäure 514.
1, 2-Dioxybenzol 514.
1, 3-Dioxybenzol 32.
1, 4-Dioxybenzol 514.
Dioxybenzole 513.
4, 6-Dioxy-2, 5-diaminopyrimidin 665.
Dioxyfettsäuren 213.
3, 4-Dioxy-phenylalanin 325.
1, 4-Dioxy-phenyl-3-essigsäure 562, 595.
3, 4-Dioxyphenyl-methylaminäthanol 624.
2, 6-Dioxypurin 647.
— Abbau 670 ff.
6-Dioxypurin, Abbau 670 ff.
2, 6-Dioxypyrimidin 650.
Dioxystearinsäure 213.
Dipentosamin 65.
Diphenyl-azetyl-ornithin 618.
Disaccharide 46 ff.
Disulfide, Einfluß auf alkoholische Gärung 132.
Diuraminopropionsäure 589.
Döglingsäure 212.
Dreikohlenstoffverbindungen, Bedeutung für Zellstoffwechsel 194.
Ductus thoracicus, Bahn für Pankreasinkret? 175.
Dulcit 36.

E.

Ecgonin 449.
Echinochrom 699.
Eckesche Fistel 526.
Edestin, Molekulargewicht 393.
Edestine 396.
Ehrlichsche Reaktion 712.
Eichhörnchen, Oxyhämoglobin 688.
Eieralbumin 395.
— kristallisiertes 388.
— Molekulargewicht 393.
Eierglobulin 395.
Eisensalze, als Katalysatoren 87.
Eiweißabbau im Darmkanal Bedeutung des 477 ff.
Eiweißneubildung 569 ff.
Eiweißphosphate 394.
Eiweißstoffe 310 ff.
— Aussalzmethode zu ihrer Darstellung 311, 386 ff.
— Bildung in Pflanzen 405ff.
Eiweißstoffe, Definition 312.
— Eigenschaften 383 ff.
— Einteilung 394, 401.
— Fällungsreaktionen 386.
— Farbreaktionen 384.
— kristallisierte 390.
— Molekulargewicht 392 ff.
— Struktur 384.
— vergleichende Hydrolyse von 492 ff.
Eiweißstoffwechsel der Pflanzen 434.
Eiweißsynthese im Tierkörper 494 ff.
Eiweißverdauung 464 ff.
Elastin 399.
—, Gehalt an Animosäuren 493.
Emulsin, asymmetrische Synthese mittels 91.
Emulsion 210.
— Bedeutung für Verdauung 259.
Enterokinase 477.
d-Epibromhydrin 23.
l-Epichlorhydrin 23.
Epiguanin 675.
d-Epihydrinalkohol 23.
l-Epihydrinalkohol 23.
Epizuckersäure 651.
Erepsin 482.
— in den Zellen 590.
Ergosterin 226.
Ergothionein 411.
Erstarrungspunkt einiger Fettarten 220.
Erukasäure 212, 277.
Erythrit 14.
Erythritsäure 14.
Erythrose 14.
Essigsäure 131, 212.
— aus Glykokoll 454.
Essigsäurecholinester 301.
Estermethode 349.
Euphorbon 226.
Exzelsin 396.

F.

Fadenpilze, stickstoffbindende 423.
Farbreaktionen auf Zucker 31.
Fänlnisbakterien 457.
Fehlingsche Probe 32.
Fellinsäure 235.
Fesselungs-Glukosurie 158.
Fett, freies und gebundenes 278 ff.
— als schlechter Wärmeleiter 220, 280.
— als Reservestoff 219.
Fett, Stoffwechselendprodukte 281.
Fettbildung aus Aminosäuren? 291 ff.
— aus Zucker 117, 209.
Fettdepots 220.
Fette, Beziehungen zu anderen Nahrungsstoffen 276 ff.
— Bildung in Pflanzen 252 ff.
— Löslichkeit 210.
— optisch-aktive 217.
— Resorbierbarkeit verschiedener 266.
— Resorptionsweg 265.
— Beziehung zu den Azetonkörpern 195.
Fettgewebe 220.
Fettnachweis, Methodik 294.
Fettresorption 263.
Fettsäure-äthylester 266.
— glykolester 266.
Fettsäuren, Abbau 191, 282.
— gesättigte 212.
— mit verzweigter Kohlenstoffkette, Abbau 287.
— ungesättigte 212.
— ungesättigte, Bildung 285.
— aus Aminosäuren 454
Fettstoffe 210 ff.
Fettsucht 296.
Fettsynthese 214 ff.
— in der Darmwand 263.
Fettverdauung 258 ff.
Fettzellen 220.
Fibrin 396.
— Gehalt an Aminosäuren 493.
Fibrinogen 396.
Fistel, Anlegung einer 97.
Flavone 71.
Fleischfresser 78.
Fluoreszierende Stoffe 88.
Formaldehyd 13, 16, 18, 31.
— erstes Assimilationsprodukt 89.
Formaldehydperoxyd 86.
Formamid 415.
Formhydroxamsäure 415.
Formoltitration 376.
Formylhydroperoxyd 86.
Fruchtzucker 17, 37.
Fruktose 17, 37.
— Glukosebildner 207.
Fruktosediphosphorsäure 125.
Fruktosurie 37.
Fukose 30.
Fumarsäure, Quelle für Glukose 208.

Fungisterin 226.
Furanaldehyd 31.
Furfurakrylsäure 288, 619.
Furfurol 31.
— Verhalten im Organismus 288, 557, 619.
Fuselöl 458.
Fuszin 714.

G.

Gadoleinsäure 212.
Gänsefett 221.
Gärung des Zuckers 35.
Gärungsmilchsäure 35.
Galaktane 38, 56.
Galaktid 36.
Galaktonsäure 36.
Galaktose 36, 38.
— Baustein des Zerebrons 249.
— Bausteine von Phosphatiden 248.
d-Galaktose, Glukosebildner 207.
l- und d-Galaktose 25.
Galaktoside 68.
Galaktosurie 38.
Galakturonsäure 56.
Galle, Aktivator des Lipasezymogens 261.
— Bedeutung für Fettresorption 268.
— löst Seifen 268.
Gallenfarbstoff 708 ff.
— Menge pro Tag 707.
Gallenmuzin 397.
Gallensäuren 230 ff.
— Aktivatoren des Lipasezymogens 261.
Gallensteine 227, 713.
Gans, Oxyhämoglobin 688.
Gaultherin 70.
Geburtshelferkröte, Eiweißumbau 571.
Gelatine 399.
— Nährwert 500.
Gentianose 52.
Gesamtschwefel im Harn 591.
Gesetz der Erhaltung der Energie 75.
— der Erhaltung des Stoffes 75.
— biologisches 382.
Gicht 682.
Gliadin 396.
Globin 399, 690.
— Gehalt an Aminosäuren 493.
Globulin, Molekulargewicht 393.
Globuline 396.
Glukal 26, 652.
Glukit 36.
Glukolyse 122.
Glukolytische Fermente 122.
Glukonsäure 28, 36.
Glukoproteide 395.
Glukosamin 41 ff., 336, 411.
— Beziehung zu Pyrrol 662.
Glukosaminsäure 411.
Glukosazon 33.
Glukose 36, 38.
— Abbau 120 ff.
α-Glukose 67.
β-Glukose 67.
l- und d-Glukose 24.
Glukoside 66 ff.
— α- 66.
— β- 66.
Glukosurie 151.
Glukothionsäure 72.
Glukuron 39.
Glukuronsäure 27, 38.
— Frage, ob Abbaustufe der Glukose 124.
Glukuronsäurepaarlinge 39, 122.
Glutamin 335.
— Bedeutung als Nahrungsstoff 511.
— Bedeutung für Pflanzen 435.
Glutaminsäure 333.
— Quelle für Glukose 208.
— seine Bedeutung 499.
Gluteline 396.
Glutenin 396.
Glutin 399.
Glykocholsäure 230, 617.
Glyko-desoxycholsäure 230, 617.
Glykogen 62.
— Abbau 63.
— Bedeutung als Reservekohlehydrat 114 ff.
Glykogenbildner 139.
Glykokoll 21, 313 ff.
— Kupfersalz 313.
— seine Bedeutung 499, 559.
— Möglichkeiten seiner Bildung 615.
— -Neutralsalzverbindungen 314.
— Quelle für Glukose 208.
— Verwendung zu Synthesen 617 ff.
— Vorkommen im Harn 540.
— Vorkommen im Blut 533.
— Baustein von Gallensäuren 560.
— Beziehung zu Betain 245.
Glykokollesterchlorhydrat 314.
Glykokollkarbonsäure 346.
Glykol 14, 244.
— Glykogenbildner 139, 207.
Glykolaldehyd 14.
— Glykogenbildner 139.
— Quelle für Glukose 207.
Glykolaldehyddikarbonsäure, Glykogenbildner 139.
Glykolharnstoff 663.
Glykolose 14, 244.
Glykolsäure 14.
— aus Betain 440.
— kein Glykogenbildner 139.
Glykolyldiharnstoff 673.
Glykozyamin 631, 632.
Glyoxalase 134, 206.
Glyoxyldiureid 672.
Glyoxylsäure 285, 615.
— kein Glykogenbildner 139.
Glyoxylsäureprobe 328.
Glyzeride 214.
Glyzerin 14.
— Abbau 281.
— Baustein von Fetten 211.
— Beziehung zur Glukose 205, 207, 208.
— Bildung bei der alkoholischen Gärung 128.
— Bildung in Pflanzen 252.
Glyzerinaldehyd 600.
— Bildung beim Glukoseabbau 130, 133.
— Glykogenbildner 139.
— Quelle für Glukose? 207.
Glyzerinsäure 14.
— Beziehung zur Harnsäure 582.
— aus Diaminopropionsäure 599, 600.
— Glykogenbildner 139.
— Beziehung zur Glukose 207.
Glyzerose 14, 19.
— Beziehung zu Glyzerin 252.
Glyzerylphosphorsäure 240.
α- und β-Glyzerylphosphorsäure 242.
— optisch-aktive 242.
Glyzin 313.
Glyzinamine 398.
Glyzinanhydrid 357.
Glyzinin 396.
Glyzyl-alanin 354, 357.
Glyzyl-d-alanin 363.
Glyzyl-alanin-anhydrid 357.

Glyzyl-d-alanin-anhydrid 363.
Glyzyl-d-alanyl-glyzyl-l-tyrosin 370.
Glyzyl-alanyl-seryl-leuzyl-tyrosin 355.
Glyzyl-asparaginsäure 355.
Glyzyl-asparagyl-diglyzin 355.
Glyzyl-glyzin 353, 357.
— Oxydation 639.
Glyzyl-l-leuzin 364.
Glyzyl-l-leuzin-anhydrid 364.
Glyzyl-l-phenylalanin 364.
Glyzyl-l-prolin-anhydrid 364.
Glyzyl-serinester 380.
Glyzyl-l-tyrosin 364.
Glyzyl-l-tyrosin-anhydrid 364.
Glyzyl-d-valin-anhydrid 364.
Gmelinsche Reaktion 712.
Gorgonin 398.
Guanase 677.
Guanidin 320, 714.
— Vorkommen in Pflanzen 436.
γ-Guanidinobuttersäure 631.
Guanidinoessigsäure 631.
Guanin 645.
— Abbau 670 ff.
— Vorkommen 647.
Guaningicht 677.
Guaninhexosid 656.
Guaninurie 677.
Guano 428.
Guanosin 654, 664.
Guanosin-adenosin-phosphorsäure 657.
Guanosinphosphorsäure 656.
Guanosyl-adenosyl-zytidyl-triphosphorsäure 657.
Guanylsäure 657.
Gulose, l- und d-, 24.
Gummi, tierischer 56, 65.
Gummisubstanzen 56.

H.

Haarmelanine 714.
Hämatin 690 ff.
Hämatinsäure 697, 710.
Hämatogen 708.
Hämatoporphyrin 694.
Hämerythrin 699.
Hämin 692.
Häminprobe 692.
Hämochromogen 690 ff.
Hämozyanin 698.
Hämoglobin 390, 687 ff.
Hämoglobin, Herkunft 704 ff.
— Verhalten im Magen 706.
Hämokonien 273.
Hämolyse 304.
Hämolysin 304.
Hämoporphyrin 696.
Haferstärke 58.
Halogenbenzol, Verfütterung 618.
Hammeltalg 221.
— Ablagerung 277.
Harn, Nukleinsäure des 659.
Harnfarbstoffe 716.
Harnglobuline 396.
Harnmukoid 397.
Harnsäure, Bildung 671 ff.
— Eigenschaften 685.
— Laktam- und Laktimform 684.
— Salze 682.
Harnsäure aus Aminosäuren 580 ff.
— aus Purinbasen 646 ff.
— Bildungsmöglichkeiten 679 ff.
— Synthese 589.
Harnsäuregicht 682.
Harnsteine 685.
Harnstoff aus Aminosäuren 567 ff.
— Möglichkeiten der Bildungsweise 567 ff.
— Salze 580.
Hautmelanin 714.
Hefenukleinsäure 657 ff.
Hemizellulosen 56.
Hepatogene Glukosurie 155.
Heptosen 16.
Heptylsäure 212.
Herbivore 78.
Heteroalbumosen 351.
Heteroazide Fette 222.
Heteroproteinoplasmie 641.
Heteroxanthin 675.
Hexaamylose 59, 99.
Hexamethylornithin 623.
Hexaoxy-hexahydrobenzol. 44.
Hexonbasen 366.
Hexosediphosphorsäure 74.
Hexosediphosphorsäureester 74.
Hexosen 16.
Hexoside 68.
Hilfsdisziplinen der Physiologie 2 ff.
Hippokoprosterin 230, 270.
Hippomelanin 714.
Hippursäure 282, 314, 353, 555 ff, 604.
— -Bildung, Ort der 559.
— Synthese 79.
Hippursäure im Harn 558.
Histamin 438, 527.
Histidin 330.
— Abbaustufen 611, 632.
— Bausteine des Karnosins 634, 635.
— Quelle für Glukose? 208.
— Quelle für Harnsäure? 581.
— Quelle für Azetessigsäure 611.
— Quelle für Kreatin? 632.
— Quelle für Urokaninsäure 634.
— seine Bedeutung 499
Histohämatine 699.
Histol 458.
Histon aus Thymusdrüse, Gehalt an Aminosäuren 493.
Histone 397.
Hitzekoagulation 311.
Homoazide Fette 222.
Homogentisinsäure 562, 595.
— Bildungsart 595 ff., 604 ff.
Hordenin 396, 443.
Huhn, Oxyhämoglobin 688.
Hühnerfett 221.
Huminsubstanzen 33, 65. 338.
Hund, Oxyhämoglobin 688.
Hundefett 221.
Hunger, Eiweißumbau 616.
— -Glukosurie 164.
— Lipoplasmie bei 275.
Hyalomukoid 397.
Hydantoin 346, 663.
Hydrakrylsäure, Beziehung zur Harnsäure 582.
Hydrazone 33.
Hydrobilirubin 713.
Hydrochinon 68, 514.
Hydrochinonbrenztraubensäure 606.
Hydrochinonessigsäure 562, 595, 606.
Hydrokephalin 247.
Hydrolezithin 247.
Hydrouracil 650.
Hydroxyconiin 446.
Hyocholsäure 235.
Hyoscyamin 448.
Hypaphorin 441.
Hyperaminoazidoplasmie 544.
Hypercholesterinoplasmie 306, 713.
Hyperglukoplasmie 151.
Hyperglyzinoplasmie 541.
Hyperproteinoplasmie 544, 641.
Hyperurikoplasmie 683.

Hypoaminoazidoplasmie 544.
Hypophyse, Einfluß auf Fettstoffwechsel 297.
— Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 141, 163, 183.
— Bildung von Stoffen, die dem β-Imidazoläthylamin nahe stehen 523, 539, 626.
Hypoproteinoplasmie 651.
Hypothesen 4.
Hypoxanthin 647.
— Abbau 670 ff.
— Bildung aus Adenin 670.
— Vorkommen 649.
Hypoxanthosin 652, 655.

I.

Ichthuline 400.
Idäin 71.
Idose, l- und d-, 24.
Ikterus 508, 713.
Imidazolyläthylalkohol 458.
Imidazolyläthylamin 438, 522.
— in der Darmschleimhaut 522.
— Vorkommen in Pflanzen 438.
— Wirkung 525.
β-Imidazolyl-akrylsäure 635.
β-Imidazolyl-azetaldehyd 611.
β-Imidazolyl-brenztraubensäure 611.
Imidazolyl-essigsäure 598.
Imidazolyl-propionsäure 454.
Indigo 71, 437, 516.
Indigoblau 516 ff.
Indigorot 517.
Indigotin 71.
Indikan 71, 437.
Indirubin 517.
Indol 457, 521.
— im Harn 509.
— Vorkommen in Pflanzen 437.
Indol-äthyl-alkohol 458, 598.
Indol-äthyl-amin 452, 523, 598.
— Quelle von Indolessigsäure 598.
— Wirkung 525.
Indol-azetaldehyd 598.
Indolazetursäure 523.
Indolazetyl-glyzin 523.
Indol-brenztraubensäure 609.
Indolessigsäure 457, 518, 520, 523, 524, 598.
Pr-3-Indolkarbonsäure 517.
Indol-Pr-3-essigsäure 518.
Indolkern, Bezeichnung 517.
l-Indolmilchsäure 459.
Indolpropionsäure 494, 457.
Indoxyl 71, 557.
Indoxylglukuronsäure 40, 516.
Indoxylschwefelsäure 516.
Inkrete 161.
Inosin 653, 655.
Inosinsäure 652.
— Struktur 652.
Inosit 43.
Inosit-dimethylester 44.
Inosithexaphosphorsäureester 44.
Inositmethylester 44.
Inositpentaphosphorsäureester 44.
Intraperitoneale Zufuhr 96
Intravasculäre Zufuhr 96.
Inulin 55.
Inversion 48.
Invertin 103.
Invertzucker 48.
Isoamylalkohol 323, 458.
Isoamylamin, Vorkommen in Pflanzen 439.
Isobiliansäure 231.
Isobuttersäure, Abbau 287.
— liefert kein Azeton 595.
Isobutylalkohol 458.
— Quelle für Glukose 207.
Isobutylamin 452.
Isobutylessigsäure aus Leuzin 454.
Isochinolin 445, 449.
Iso-chlorophyllin 702.
Isocholansäure 232.
Isocholesterin 225, 230, 309.
Isohämopyrrol 697.
Isolaktose 47.
Isoleuzin 321.
— Quelle für Glukose? 208.
— Synthese 323.
Isoleuzyl-valinanhydrid 364.
Isomaltose 47.
Isophonopyrrol-karbonsäure 698, 711.
Isopropylalkohol 15.
Isorhodeose 30.
Isovaleraldehyd 323.
Isovaleriansäure, Abbau zu Azeton 193, 641.
— aus Valin 454.

J.

Jekorin 73, 246.
Jekorinsäure 212.
Jodgorgosäure 327.
Jodreaktion 58.
Jodzahl 221.
Juglansin 396.

K.

Kadaverin 324, 438, 522.
— bei Cystinurie 549, 599.
— in Harn 547.
— Vorkommen in Pflanzen 438.
Kaffein 662.
Kalkseife 217.
Kalziumcyanamid 430.
Kalziumion, Antagonist des Natriumions 157.
Kalziumkarbid 430.
Kaprinsäure 212, 309.
Kapronsäure 212, 309.
— Abbau 191.
Kaprylsäure 212, 309.
Karamel 33.
Karbaminsäure 313, 435, 620.
Karbaminsaures Ammon 574, 577.
Karbamino-bernsteinsäure 346.
Karbide 430.
Karboligase 129, 255.
Karbonate, Rolle als Regulatoren der Reaktion 196.
Karbonylformel des Zuckers 24.
Karbonyldiharnstoff 587.
Karboxylase 127.
Karminsäure 716.
Karnaubasäure 212, 309.
Karnaubylalkohol 213.
Karnitin 453.
Karnosin 634.
Karotin 82, 699.
Kartoffelstärke 58.
Kasein 473.
— Gehalt an Aminosäuren 493.
Kaseinogen 473.
Kastanienstärke 58.
Kastration, Einfluß auf Fettstoffwechsel 297.
Katalysator 87.
Katze, Oxyhämoglobin 688.
Kauakt 97.
Keimfreie Aufzucht 106 ff.
Kephalin 246.
Kephalinsäure 246.
Kerasin 249, 250.
Kerasinsäure 268.

Keratin, Gehalt an Aminosäuren 493.
Keratine 399.
α-Keto-n-buttersäure liefert α-Amino-n-buttersäure 613.
Ketoglutarsäure 455.
Ketohexose 17.
α-Keto-n-kapronsäure liefert α-Amino-n-kapronsäure 613.
Ketone, Einfluß auf alkoholische Gärung 132.
Ketosen 16, 35.
Kleister 58.
Klupein 398.
Knoblauchkröte, keimfreie Aufzucht 107.
Knöllchenbakterien 423.
Knoopsche Regel 282.
Koagulation 336.
Koagulosen 472.
Kobragift, Hämolyse 304.
Kochenillefarbstoff 716.
Kochsalzglukosurie 157.
Körperfett, Abhängigkeit von Nahrungsfett 277.
Koeffizient, assimilator. 91.
Koferment 126.
Kohlehydratabbau 121 ff.
— Überblick 137.
Kohlehydrate 12 ff.
— stickstoffhaltige 41.
— Struktur 13 ff.
— Synthese von kohlenstoffreicheren 26.
— Abbau in den Geweben 121.
— Verhalten im Organismus 95.
— Transport im Organismus 111 ff.
— Umbildung in Fett 117.
Kohlehydratnachweis 32.
Kohlenlager 92.
Kohlenoxydhämoglobin 688.
Kohlenoxydvergiftung, Glukosurie 158.
Kohlensäure, Glukosurie 158.
Kohlensäureverbindung des Chlorophylls 85.
Kohlenstoffatom, asymmetrisches 20.
Koilin 399.
Kokain 445, 448.
Kollagen 399.
Kolloide 311.
Koma diabeticum 197.
Konchiolin 399.
Konfiguration der Zucker 24, 25.
Konfiguration, Bedeutung für Durchlässigkeit der Niere 165.
Konglutin 396.
Konvizin 664.
Koprosterin 225, 229, 270.
Korksäure 237.
Korneamukoid 397.
Korylin 396.
Kotporphyrin 695.
Krappfarbstoff 71, 78.
Kreatin 628.
— Abbau 633.
— Herkunft 629 ff.
— Möglichkeiten der Bildung 631 ff.
Kreatinin 628, 664.
Kreislauf des Stickstoffs 422.
Kreislauf von Stoff- und Energie 92 ff.
Kresol 456, 555.
p-Kresol 520.
— im Harn 509.
— -glukuronsäure 512.
— -schwefelsäure 512.
Kropf, Funktion 108.
Krotonsäure 286.
Kryptopyrrol 698, 711.
Kynurensäure 608.
Kyrine 352.

L.

Labferment 472 ff.
Labmagen 101.
Lachs, Eiweißumbau 569 ff.
Lävulinsäure 33, 651, 656.
Lävulose 37.
— Verwertung beim Diabetiker 187.
Laktase 103.
Laktazidogen 125.
Laktobiose 49.
Laktoglobulin 396.
Laktose 49.
Langerhanssche Inseln 176.
Lanolin 225, 308.
— Resorbierbarkeit des 267.
Lanopalminsäure 309.
Lanozerinsäure 213, 309.
Laurinsäure 212.
Leber, Bildungsort des Harnstoffs 574.
— Bildungsort der Harnsäure aus Aminosäuren 581.
— Bildungsstätte der Azetonkörper 195, 397.
— Bildungsstätte der gepaarten Verbindungen 522.
— Gehalt an Glykogen 115 ff.
Leber, Verhalten bei Pankreasexstirpation 170.
Leberatrophie, akute, gelbe 541, 601.
Legumelin 395.
Legumin 396.
Leichenwachs 295.
Leim 399.
Leimsüß 313.
Leistung, assimilatorische 85.
Lentoglobulin 396.
Leuchtbakterien 84.
Leukämie 682.
Lenkosin 395.
Leukozyten, Rolle beim Abbau von Purinbasen 681.
— Rolle bei Fettresorption 262.
Leuzin 322.
— Abbau zu Azeton 213, 595.
— Quelle für Glukose? 208.
— Synthese 323.
l-Leuzinimid 374.
Leuzyl-alanin 355.
l-Leuzyl-d-alanin 364.
Leuzyl-alanyl-glyzyl-glyzin 359.
l-Leuzyl-d-glutaminsäure 364.
l-Leuzyl-glyzin 364.
l-Leuzyl-glyzyl-d-alanin, Abbau durch Fermente 369.
l-Leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-oktaglyzyl-glyzin 381.
l-Leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl-penta-glyzyl-glyzin 381.
Leuzyl-tyrosin-anhydrid 357.
l-Leuzyl-d-valinanhydrid 374.
Lezithide 246.
Lezithin 238 ff.
— Bildung in Pflanzen 255.
— Verdauung 270.
Lezithinsynthese im tierischen Organismus 298 ff.
Lichtchemische Wirkungen 87.
Liebermann-Burchards Reaktion 226.
Lignin 62.
Lignozerinsäure 247, 249.
Linolsäure 212.
Lipase 218, 258.
Lipasezymogen 260.
Lipochrome 715.
Lipoide 307.

Lipolytische Fermente 218.
Lipoplasmie 275.
Lithobilinsäure 236.
Lithocholsäure 230, 234.
Lithofellinsäure 236.
Lösungsmittel für Fette 210.
Lupeol 226.
Lupeose 52.
Lutein 715.
Lycoperdin 43.
Lycoperdon 43.
Lysin 324.
— Quelle für Glukose? 208.
— seine Bedeutung 499.
Lysozithin 304.
Lysyl-glyzin 356.
d-Lyxohexosamin 336.

M.

Magenmuzin 397.
Magensaft, Bedeutung für Kohlehydratverdauung 101.
— Wirkung auf Eiweiß 468 ff.
Magenverdauung des Eiweißes, Bedeutung 472.
— der Fette 259.
— der Proteine 465 ff.
Magnesiumgehalt des Chlorophylls 82, 701.
Maisglutenin 396.
Malleinsäure 698.
Malonsäure, Beziehung zur Harnsäure 582.
Maltobiose 50.
Maltose 50.
Malzzucker 50.
Mandelsäure 90.
Mandelsäurenitril 90.
Mandelnitrilglukosid 70.
d-Mandelnitril-β-glukosid 71.
l-Mandelnitril-β-glukosid 71.
Mannane 56.
Mannit 36.
Mannogalaktane 56.
d-Mannoheptid 16.
d-Mannoketoheptose 16.
Mannosäure 36.
Mannose 36.
d- und l-Mannose 24.
Mannozuckersäure 36.
Mazerationssaft 546.
Meerschweinchen, Oxyhämoglobin 788.
Meibomsche Drüsen, fetthaltiges Sekret 309.
Mekonium 505.
Melanine 404, 714.
Melanoidine 338.
Melanosarkome 714.
Melibiose 60.
Melitriose 52.
Menschenfett 221.
Merkaptursäuren 554, 618.
Mesobilirubin 710.
Mesobilirubinogen 710.
Mesohämatin 697.
Mesohämin 697.
Mesoxalsäure 585.
— Beziehung zur Harnsäure 582.
Mesoxalylharnstoff 585.
Mesoporphyrin 695, 710.
Mesoporphyrinogen 697.
Methämoglobin 689.
Methylalkohol 13, 700.
Methylamin, Vorkommen in Pflanzen 439.
Methyl-äthylmaleinimid 697, 710.
Methyl-äthylmaleinsäure 697, 710.
d-Methyl-äthyl-propionsäure 454.
3-Methyl-4-äthylpyrrol 698.
Methylbetaïn der Nikotinsäure 442.
α-Methyl-chinolin 610.
Methylconiin 446.
N-Methylconiin 446.
1-Methyl-3,5-dioxybenzol 31.
5-Methyl-2, 6-dioxypryimidin 650.
Methylfurfurol 31.
α-Methyl-d-glukosid 67.
β-Methyl-d-glukosid 67.
Methylglykokoll 629.
Methylglyoxal, Bildung beim Glukoseabbau 130, 134.
— Beziehung zur Glukose 206.
— Beziehung zur Harnsäure 584.
Methylguanidin 634.
α-Methyl-guanidinoessigsäure 629 ff.
7-Methyl-guanin 676.
Methylhydantoin 633.
Methylhydantoinsäure 633.
Methyl-hydrochinon 513.
Methylierung von Aminosäure 620 ff.
Methylimidazol 137, 330, 584.
Pr-3-Methylindol 517.
β-Methylindol, Vorkommen in Pflanzen 437.
Methylmerkaptan 525.
Methylornithin 324.
Methylpentosane 55.
Methylpentosen 30.
4-Methylpyridin 622.
Methylpyridylammoniumhydroxyd 621.
N-Methyl-tetra-hydronikotinsäure 446.
N-Methyl-tetra-hydronikotinsäure-methylester 446.
Methyltyrosin 443.
5-Methyl-urazil 650.
1-Methylxanthin 675.
3-Methylxanthin 675.
7-Methylxanthin 675.
Mezcalin 444.
Mikrochemie 136.
Milchalbumin 395.
Milchdrüse, Fett 309.
Milchfett 295.
— Verhalten bei Emulsion 259.
Milchgerinnung 472 ff.
Milchglobulin 395.
Milchsäure aus Alanin 599.
— Beziehung zur Äpfelsäure 132.
— Beziehung zur Glukose 206.
— Beziehung zur Harnsäure 582.
— Spaltung bei Belichtung 87.
— liefert Alanin 613.
d-Milchsäure, Glykogenbildner 139, 207.
— aus Traubenzucker 125, 130.
Milchsäuregärung 35, 108.
Milchzucker 49.
Millons Reagens 326.
Milz, Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 163.
Molisch-Udránskysche Reaktion 32.
Monoamino-di-phosphatide 247.
Monoamino-monophosphatide 247.
Monoazetylglukosamin 42.
d-Monobromhydrin 23
d-Monobutyrin 23.
l-Monobutyrin 23.
α-Monochlorhydrin 214.
l-Monochlorhydrin 23.
Monoglyzeride 218.
Monoglyzyllysin 356.
Monolezithide 242.
Monomethylguanidin im Harn 627.
Mononaphtalinsulfotyrosin 370.
Mononatriumurat 686.
Mononitrotyrosin 326.

Mononukleotide 654.
Mono-oxyfettsäuren 212.
Monopalmitylleeithin 304.
Monosen 16.
α-Monostearinsäureglyzerinester 214.
Mooresche Probe 32.
Morphium, Glukosurie 158.
Mucoitin 73.
Mucoitinschwefelsäure 42, 73.
— Konstitution 337.
Mukoide 397.
Mukonsäure 607.
Murexidprobe 590.
Muscarin 246.
Muskelarbeit, Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 115, 118, 152.
Muskeln, Glykogenspeicher 117.
Muskelzucker 43.
Muzine 397.
Myeline 247.
Myochrom 699.
Myogen 396.
Myokynin 623.
Myosin 396.
Myricylalkohol 213.
Myristinsäure 212, 309.
α-Myristinsäureester des α-Monochlorhydrins 215.
α-Myristinsäure-β-stearinsäureester des α-Monochlorhydrins 215.
α-Myristin-β-stearin 215.
Myrtillidin 71.
Myrtillin 71.
Mytilit 45.

N.

Nahrungsfett, Einfluß auf Körperfett 277.
β-Naphtalinsulfo-alanyl-glyzin 366.
β-Naphtalinsulfo-alanyl-glyzyl-tyrosin 371.
β-Naphtalinsulfo-alanyl-tyrosyl-glyzin 371.
β-Naphtalinsulfoglyzin 365.
β-Naphtalinsulfo-glyzyl-alanin 365.
β-Naphtalinsulfo-glyzyl-alanyl-leuzyl-tyrosin 365.
β-Naphtalinsulfo-glyzyl-alanyl-tyrosin 371.
β-Naphtalinsulfo-glyzyl-tyrosyl-alanin 371.
β-Naphtalinsulfo-tyrosyl-alanyl-glyzin 372.
β-Naphtalinsulfo-tyrosyl-glyzyl-alanin 372.
Naphtoësäuren, Verhalten im Organismus 556.
Naphtoresorcin 41.
α-Naphtol 41.
— -Reaktion 339.
Naphtursäure 556.
Natriumion, Beziehung zur Glukosurie 157.
Nebenniere, Adrenalin 158, 624.
— Beziehung zum Cholesterinstoffwechsel 302.
— Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 141, 158 ff., 183.
— Beziehung zur Pankreasdrüse 171.
Nebenschilddrüsen, Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 163.
Neottin 248.
Nervi splanchnici, Beziehung zum Zuckerzentrum 154.
Nervus vagus, Beziehung zum Zuckerzentrum 154.
Netzmagen 100.
Neurin 245.
Neurokeratin 399.
Neutraler Schwefel im Harn 591.
Neutralfett 221.
Nichtkolloide 311.
Niere, Ort der Hippursäurebildung 559 ff.
— Verhalten bei Phlorhizinzufuhr 200.
— Retentionsvermögen für Glukose 164.
Nikotin 442.
Nikotinsäure 442.
— Verhalten im Organismus 622.
Ninhydrin 314.
Nitride 430.
Nitrierung von Proteinen 376.
Nitrifikation 413.
Nitrifizierende Bakterien 413.
Nitrobenzaldehyd, Verhalten im Organismus 556.
Nitrobenzoësäure 556.
Nitrobenzol, Glukosurie 158.
Nitrobenzylalkohol 123.
Nitrohippursäure 556.
o-Nitrophenol 513.
Nitrosomethylalkohol 415.
Nitrosylkalium 415.
Nitrotoluol 123.
Norleuzin 323.
Nuklein 644.
— Verhalten gegen Pankreassaft 665.
— Verdauung 665 ff.
Nukleinazidase 665.
Nukleinsäuren 643 ff.
— Bausteine 645 ff.
— Bildung in Pflanzen 661 ff.
— als Glukoside 652.
— Schema des Abbaues 668.
— Verdauung 666 ff.
Nukleoproteide 399, 643 ff.
— Aufbau 665 ff.
— Verhalten gegen Magensaft 644, 665.
— Verdauung 665 ff.
Nukleosidasen 668.
Nukleoside 652.
— in Pflanzen 664.
Nukleotidasen 668.
Nukleotide 654.
Nutramine 77, 107.

O.

Obesitas 296.
Ochronose 565.
Öle 219.
Ölsäure 212.
Önidin 71.
Önin 71.
Ohrschmalzdrüsen, fetthaltiges Sekret 309.
Oktaazetyl-zellobiose 61.
Oktadezylalkohol 213, 224.
Oktylsäure 212.
Oleo-palmito-butyrin 218.
Omasus 101.
Omnivore 78.
Onuphin 398.
Optische Aktivität 19.
— Methode 370.
Ornithin 320, 561.
— Quelle für Glukose 208.
Ornithursäure 561.
Orthostatische Proteinurie 640.
Oryzenin 396.
Orzin 31, 41, 513.
Osazone 33.
Osseomukoid 397.
Ovarialkystome (Muzine) 397.
Ovokeratin 399.
Ovomukoid 397.
Ovomuzin 397.
Oxalsäure 14, 586.

Oxalursäure 586.
Oxalyl-aminoessigsäure 638.
Oxalylharnstoff 586.
Oxamid 415.
Oxyäthylamin 241, 246, 298, 462.
m-Oxybenzoësäure 513.
p-Oxybenzoësäure 457, 515.
β-Oxybuttersäure 189.
— Entstehung aus Fettsäure 282 ff.
Oxybutyrobetain 623.
β-Oxy-chinolin-α-karbonsäure 608.
Oxycholesterine 230, 309.
β-Oxydation der Fettsäuren 191, 282.
Oxydoformel der Zucker 24.
Oxyfettsäuren 212.
Oxyglutaminsäure 334.
Oxyhämocyanin 699.
Oxyhämoglobin 687 ff.
— Kristalle 688.
— Molekulargewicht 393.
— Zusammensetzung 688.
o-Oxyhippursäure 556.
Oxyindolessigsäure 639
β-Oxymethylerythrose 41.
Oxymethylfurfurol 33.
p-Oxyphenylalanin 326.
p-Oxyphenylaminoessigsäure 648.
p-Oxyphenyläthylalkohol 458, 524, 598.
p-Oxyphenyläthylamin 327, 438, 443, 597, 598.
— bei Cephalopoden 599, 626.
— im Käse 527.
— Vorkommen in Pflanzen 438.
— Wirkung 525.
p-Oxyphenylazetaldehyd 598.
m-Oxyphenylbrenztraubensäure 601.
p-Oxyphenylbrenztraubensäure 594, 595 ff.
— liefert Azeton 602.
— liefert Homogentisinsäure 595 ff.
— liefert Tyrosin 613.
p-Oxyphenyl-dimethyläthylamin 443.
p-Oxyphenylessigsäure 456, 515, 520, 566, 644.
p-Oxyphenylglyoxylsäure 601.
p-Oxyphenyl-α-methylamino-propionsäure 434.
p-Oxyphenylmilchsäure 459, 594, 595.
Oxyphenylmilchsäure, Quelle von Homogentinsäure 595.
d-p-Oxyphenylmilchsäure 495, 600.
l-p-Oxyphenylmilchsäure 599.
p-Oxyphenylpropionsäure 68, 199, 454, 456, 515, 520.
Oxyprolin 332.
Oxyprolinbetain 442.
Oxyproteinsäuren 637.
Oxypurine 647.
6-Oxypurin 647.
γ-Oxy-pyrrolidin-α-karbonsäure 332.
Oxystachydrine 476.
Oxytryptophan 329.

P.

Palmitinsäure 212.
Palmitinsäurecetylester 224.
Palmitinsäurecholesterinester 225.
Palmitinsäuremyricylester 224.
Palmito-distearin 217.
Palmito-olestearin 218.
Pankreasdrüse, Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 141, 168 ff.
— Beziehung zur Leber 171.
Pankreasnukleoproteide 643.
Pankreassaft, Bedeutung für Kohlehydratverdauung 103.
— Wirkung auf Eiweiß 477 ff.
Pansen 100.
Papaverin 449.
Parabansäure 585.
Parabiose 174.
Parachymosin 475.
Paraffin, Verhalten im Darm 267.
Paramuzin 397.
Paraxanthin 675.
Parasiten 417.
Parenterale Zufuhr 96.
Pathologie, Beziehung zur Physiologie 6.
Pektinsäure 56.
Pektinsäuremethylester 56.
Pektinstoffe 56.
Pentamethylendiamin 324, 522.
— im Harn 564.
Pentamethylendiamin, Vorkommen in Pflanzen 438.
Pentan 22.
Pentasaccharide 53.
Pentosane 55, 107.
Pentosen 16, 29.
— Farbreaktionen 31.
Pentoside 68.
Pentosurie 29.
Pepsin 465.
Pepsin, aktives, im Darminhalt 470.
— Einwirkung auf Polypeptide 380.
Pepsinzymogen 465.
Peptasen 378.
Peptide 356.
Peptolytische Fermente 378.
Peptone 351, 377.
— Entstehung im Magen 465.
Perameisensäure 86.
Perkaglobulin 396.
Perseit 16.
Petrolenm 93.
Pettenkofersche Reaktion 234.
Pferd, Oxyhämoglobin 688.
Pferdefett 221.
Pflanzen, Eiweißstoffwechsel 434.
— synthetische Leistungen 433.
Pflanzenfresser 78.
Pflanzenkristalloide aus Eiweiß 392.
Pflanzenschleime 56.
Phäophorbid 701.
Phäophytin 85, 701.
Pharmakologie, Beziehung zur Physiologie 7.
Phaseolin 396.
Phenazetursäure 514, 555, 618.
Phenol 456, 520.
— im Harn 554.
Phenol-glukuronsäure 40, 554.
Phenolschwefelsäure 554.
Phenosol 458.
Phenyläthylalkohol 458.
— Vorkommen 362.
Phenyläthylamin 325, 524.
Phenylalanin 324.
— Quelle für Glukose? 208.
— Quelle für Homogentisinsäure 563.
— vertritt Tyrosin 499.
l-Phenylalanyl-d-alaninanhydrid 374.

Phenyl-α-aminobuttersäure 612.
γ-Phenyl-α-aminobuttersäure, Abbaustufen 603.
— liefert Benzoësäure 603.
Phenylaminoessigsäure 459, 603, 619.
— liefert Benzoësäure 603.
Phenylazetaldehyd 325.
γ-Phenyl-α-azetyl-aminobuttersäure 612.
Phenyl-azetyl-glutamin 335, 515, 561.
Phenylazetylglyzin 515, 618.
Phenylazetylierung 618.
Phenylazetylkarbinol 129, 254.
Phenylbenzopyrylium 72.
l-Phenylbrenztraubenalkohol 129.
Phenylbrenztraubensäure liefert Homogentisinsäure 602.
— liefert Phenylalanin 613.
Phenylbuttersäure 282.
Phenylessigsäure 335, 456, 520, 618.
Phenylglyoxylsäure 459, 601.
Phenylhydrazin 33.
Phenyllactimid 325.
d-Phenylmilchsäure 459.
Phenylmilchsäure liefert Homogentisinsäure 602.
Phenyl-β-oxy-propionsäure 283, 284.
Phenylpropionsäure 282, 283, 454, 456.
Phenylvaleriansäure, Abbau 282.
Phloretin 68, 192.
Phloretinsäure 68, 199, 222.
Phlorin 68, 199.
Phlorogluzin 31, 41, 199.
Phlorogluzinglukosid 68, 199.
Phlorhizin 68, 199.
Phlorhizinglukosurie 199.
Phlorhizinglukuronsäure 199.
α-Phocaecholsäure 236.
β-Phocaecholsäure 236.
α-Phocaetaurocholsäure 236.
β-Phocaetaurocholsäure 236.
Phonopyrrolkarbonsäure 698, 711.
Phosphate, Rolle als Regulatoren der Reaktion 196.
Phosphatide 238.
— Bildung in Pflanzen 255.
— Verdauung 270.
Phosphatidoproteide 400.
Phosphatidsynthesen im tierischen Organismus 298 ff.
Phosphor, Glukosurie 158.
Phosphorproteide 399.
Phosphorproteine 394.
Phosphorsäure im Harn, Herkunft 592.
Phosphorvergiftung, Aminosäuren im Harn 292, 541.
— Guanidinderivate im Harn 627.
— l-p-Oxyphenylmilchsäure im Harn 601.
Photodynamische Wirkungen 88.
Phrenosin 249.
Phycocyan 394.
Phycoerythrin 394.
Phylline 702.
Phylloerythrin 713.
Phylloporphyrin 703.
Phyllopyrrol 697.
Physik, Bedeutung für Physiologie 3.
Physikalische Chemie, Bedeutung für Physiologie 2.
Physiologie, Definition 1.
Phytin 44.
Phytochlorin 702.
Phytol 700.
Phystosterine 225.
Pigmente 404.
Pilokarpin 663.
Pinnaglobin 699.
Piperidin 445.
Plasmaalbumin 391.
Plasmaglobulin 391
Plasteine 472.
Polylezithide 242.
Polynukleotidase 665, 668.
Polynukleotide 654.
— Schema des Abbaues 668.
Polypeptidasen 378.
Polypeptide, Abbau durch Fermente 368 ff.
— beim partiellen Abbau von Proteinen gewonnen 363 ff.
— als Bestandteile von Peptonen 366 ff.
— aussalzbare 360.
— Synthese 353 ff.
— Zahl der Isomeren 367.
Polyproteine 394.
Polysaccharide 17, 46, 54 ff.
Porphyrine 702 ff.
Porphyrinogen 710.
Präzipitinbildung 402.
Prolamine 396.
Prolin 331.
l-Prolyl-l-phenylalanin 364.
Propepsin 465.
Propionsäure 212.
— Abbau 193.
— aus Alanin 454, 573.
Propionsäureäthylester 216.
Propionsäurecholinester 301.
Propylalkohol, Quelle für Glukose 207.
Propylbenzol, Verhalten im Organismus 556.
d-Propylenglykol, Beziehung zur β-Oxybuttersäure 191.
d-, α-, n-Propylpiperidin 446.
Protagon 249.
Protalbumosen 351.
Protamine 397.
— der Zellen 590.
Proteasen 312, 477, 546.
Proteide 394.
— Verdauung 475.
Proteinabbau im Darmkanal, Bedeutung des 500 ff.
Proteine 310 ff.
— einfache 394.
— zusammengesetzte 394.
— Aussalzmethode zu ihrer Darstellung 311, 386.
Proteine, Bildung in Pflanzen 405 ff.
— Definition 312, 388.
— Eigenschaften 383 ff.
— Einteilung 394, 401.
— Fällungsreaktionen 494.
— Farbreaktionen 384.
— kristallisierte 390.
— Molekulargewicht 392 ff.
Proteinoïde 398.
— Verdauung 476.
Proteinsynthese im Tierkörper 494 ff.
Proteinurie 639.
— orthostatische 640.
Proteinverdauung 464 ff.
Proteolytische Fermente 312.
Protokatechusäure 513.
Protone 398.
Prunolaurasin 71.
Psalterium 101.
Pseudocholestan 232.
Pseudomuzin 397.
Ptyalose 50.
Purin 646.
Purinbasen 645 ff.
— Abbau im tierischen Organismus 669 ff.
— Bildung in Pflanzen 661 ff.
— Frage der Neubildung 678 ff.

Purinbasenabbau, Fermente 669 ff.
Purinstoffwechsel 669 ff.
Purpurfarbstoff 626, 716.
Purpursäure 590.
Putreszin 321, 522.
— bei Cystinurie 522, 549, 599.
— im Harn 522.
Pyridin 445. 480, 621.
β-Pyridinkarbonsäure 442, 622.
α-Pyridyl-β-N-methyl-pyrrolidin 447.
Pyridyl-pyrryl-pyrryl-pyrrolen-methan 710.
Pyrimidinbasen 649 ff.
— Bildung in Pflanzen 661 ff.
Pyrogallol 513.
Pyromykursäure 556.
Pyrrol 445, 693.
Pyrrolidin 445, 704.
α-Pyrrolidinkarbonsäure 331.
Pyrrolidonkarbonsäure 334.
Pyrrolin 445.

Q.

Quercetin 71.
Quercitrin 71.
Quotient D : N 186, 204.
— respiratorischer 120, 211.
— respiratorischer, beim Diabetes melitus 184.
— respiratorischer bei Fettabbau 112.

R.

Raffinose 52.
— Abbau 60.
Ranzigwerden der Fette 221.
Rastvorstellungen 4.
Ratanhin 443.
Reaktion des Blutes 196.
Reduktionsproben auf Zucker 32.
Reisstärke 58.
Renale Form des Diabetes 183.
Reserveeiweiß 537.
Reservekohlehydrate 57, 114.
Reservezellulosen 56.
Resorbierbarkeit verschiedener Fette 267.
Resorptionsweg der Fette 269.
Resorzin 32.
Respiratorischer Quotient 85, 211.
— — beim Diabetes 184.
Retikulin 399.
Retikulum 100.
Rhamninose 52.
Rhamnose 30.
Rhodanwasserstoffsäure 591, 635.
— Bildung 636.
— Nachweis 636.
Rhodeose 30.
Ribit 30.
Ribonsäure 30.
d-Ribose 29, 651.
d-Ribosecytosin 655.
d-Riboseguanin 654.
d-Ribosehypoxanthin 653.
d-Ribosephosphorsäure 652.
d-Riboseuracil 656.
Ribo-trioxyglutarsäure 30.
Rind, Oxyhämoglobin 688.
Rindertalg 221.
Rizin 395.
Rizinolsäure 213.
Roggenstärke 58.
Rohrzucker 48 ff.
Rüböl, Ablagerung 277.
Ruberythrinsäure 71, 78.

S.

Saccharase 103.
Saccharide 17.
Saccharobiose 48.
Saccharose 48 ff.
Sapotoxin 38.
Sauerstoffmangel, Glukosurie 158.
Säureamide 360.
— Bedeutung als Nahrungsstoff 465.
Sahidin 248.
Salizylamid 513.
Salizylsäure, Verhalten im Organismus 556.
— Bildung aus Benzoësäure 87.
Salizylursäure 556.
Salkowskische Probe auf Cholesterin 226.
Salmin 378.
Salpeter, Stickstoffquelle für Pflanzen 405 ff.
Salpeterlager 428.
Salzsäure als Aktivator 465.
Sambunigrin 71.
Saponin, Hämolyse 304.
Saponine 72, 226.
Saprophyten 417.
Sarkomelanin 714.
Sarkosin 629.
Scheinfütterung 468.
Schichtung des Mageninhaltes 101.
Schilddrüse, Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel 141, 163, 183.
— Einfluß auf Eiweißstoffwechsel 548.
— Einfluß auf Fettstoffwechsel 297.
Schleimsäure 36, 50.
Schlundrinne 101.
Schmelzpunkt einiger Fettarten 221.
Schock 402.
Schutzstoffe 123.
Schwefel, neutraler im Harn 591.
Schwefelausscheidung im Harn 590 ff.
Schwefelbakterien 416.
Schwefelbleiprobe 318.
Schwefelsäure, gepaarte 513.
Schwefelwasserstoff 525.
Schwein, Oxyhämoglobin 688.
Schweinefett 221.
Scyllit 45.
α- und β-Scymnol 236.
Scymnolschwefelsäuren 236.
Sedoheptose 16.
Sehpurpur 716.
Seidenfibroin 399.
Seidenleim 399.
Seifen 216.
Sekretin 507.
Selenige Säure, Verhalten im Organismus 621.
Selenmethyl 621.
Sensibilisierung 88, 402, 694 ff.
Sepiaschwarz 715.
Serin 316.
— Beziehung zu Cholin 256.
— Bildung in Pflanzen 407.
— Quelle für Glukose 208.
Serizin 399.
Serosamuzin 397.
Serumalbumin 395.
— Molekulargewicht 393.
— Gehalt an Aminosäuren 493.
Serumglobulin 395.
— Gehalt an Aminosäuren 493.
Serummukoid 397.
Silurin 398.
Sinapin 445.

Sinapinsäure 445.
Sitosterin 226.
Skatol 457, 517.
— Vorkommen in Pflanzen 437.
Skatolrot 517.
Skatoxylschwefelsäure 517.
Skombrin 398.
Sonnenenergie 80.
Sorbit 36.
Sorbose 37.
Speichel, Wirkung auf Kohlehydrate 97.
Sphingomyelin 247.
Sphingosin 247, 249.
Spirographin 398.
Spongin 398.
Spongosterin 226.
Stachydrin 441.
Stachyose 52.
Stärke 57 ff.
— Abbau 59.
— Bildung in Pflanzen 81.
Stärkearten, Zusammensetzung 58.
Stearinsäure 212.
Stearo-dipalmitin 217.
α-Stearo-α, β-dipalmitin 218.
Steinkohle als Quelle für Stickstoff 429.
Sterile Aufzucht 106 ff.
Sterine 213, 225 ff.
— Verhalten im Magendarmkanal 270.
— Verhalten im tierischen Organismus 302.
Stickoxydhämoglobin 688.
Stickstoff, Kreislauf 422.
Stickstoffbindende Bakterien 422.
Stickstoffbindung, künstliche 430 ff.
Stickstoffdüngung 428.
Stickstoffgleichgewicht 494.
Stigmasterin 226.
Stoffwechselendprodukte aus Kohlehydraten 120.
Strahlenarten, die bei der Kohlensäureassimilation wirksam sind 82.
Strophantin 70.
Strychnin 449.
— Glukosurie 158, 203.
— Einfluß auf Reflexerregbarkeit 115.
Sturin 378.
Suberylarginin 237.
Subkutane Zufuhr 96.
Sublimat, Glukosurie 158.
Submaxillaris-muzin 397.
Sulfatide 251.
Sulfatschwefelsäure 591.
Suprarenin 624 ff.
Surinamin 443.
Symbiose 77.
Synthesen im tierischen Organismus 79.

T.

Talg 295.
Talgdrüsen, fetthaltiges Sekret 309.
Talose, l- und d-, 25.
Tanazeton 123.
Tannin 513.
Tannine 72.
Tartronsäure 14.
— Beziehung zur Harnsäure 582.
Taurin 230, 318, 551, 578.
— Fütterungsversuch mit 578.
Taurochenocholsäure 236.
Taurocholsäure 230, 618.
Taurodesoxycholsäure 230, 618.
Teichmannsche Häminprobe 692.
Tellurige Säure, Verhalten im Organismus 621.
Tellurmethyl 621.
Tendomukoid 397.
Terpene 463.
Tetraamylose 59, 90.
Tetrakarbonimid 587.
Tetramethylendiamin 321, 444, 522.
— im Harn 522.
Tetramethylputreszin 444.
Tetramethoxy-benzyl-isochinolin 449.
Tetrasaccharide 52.
Tetrosen 16.
Theobromin 663.
Theophyllin 663.
Theorien 4.
Therapie, experimentelle, Beziehung zur Physiologie 7.
Thermophile Bakterien 426.
Thioäthylamin 551, 598.
α-Thiomilchsäure 374.
Thiophenaldehyd, Verhalten im Organismus 557.
Thiophensäure 557.
Thiophenursäure 557.
Thiosulfate im Harn 592.
Thujon 123.
Thujonhydrat 123.
Thujonhydratglukuronsäure 123.
Thymin 650.
Thymin-hexose-phosphorsäure 656.
Thymol 513.
Thymosinsäure 658.
Thymusdrüse, Einfluß auf Fettstoffwechsel 297.
Thymusnukleinsäure 658, 659.
Thymusnukleoproteide 645.
Thyreoglobulin 396.
Thyroxin 330.
p-Toluchinol 605.
Toluhydrochinon 605.
Toluol, Verhalten im Organismus 556.
Toluursäure 556.
Toluylsäure, Verhalten im Organismus 556.
Toxikologie, Beziehung zur Physiologie 7.
Traubenzucker 38.
Traubenzuckerabbau 122ff.
— Entstehung aus Nichtkohlehydraten 172, 187, 200.
— Transportzucker 142.
Trehalose 48.
Triamino-monophosphatide 248.
Triamino-diphosphatide 248.
Triazetin 216.
Tribomphenol 513.
Tributyrin 216.
Trichloräthylalkohol 123.
Trichlorhydrin 213.
Trichlormilchsäureamid 589.
Triglyzeride, Einteilung 222.
Trigonellin 442, 622.
Triindylmethanfarbstoffe 519.
Triketohydrindenhydrat 314.
Trilaurin 216.
3, 4, 5-Trimethoxyphenyl-äthylamin 444.
Trimethylamin 243, 301.
γ-Trimethylaminobuttersäure 622.
γ-Trimethylamino-α-oxybuttersäure-anhydrid 623.
Trimethylbetain des Histidins 441.
Trimethylbetain des Thiohistidins 441.
Trimethylbetain des Trytophans 441.
γ-Trimethyl-butyrobetain 453.
1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-dioxypurin 662.

Trimethyl-oxyäthyl-ammoniumhydroxyd 243.
γ-Trimethyl-α-oxybutyrobetain 453.
Trimethyl-vinylammoniumhydroxyd 245.
Trimyristin 216.
Trinukleotid 657.
Triolein 216.
Triosen 16.
1, 3, 5-Trioxybenzol 31.
Trioxyglutarsäure 30.
2, 6, 8-Trioxypurin, Bildung 670.
Tripalmitin 216.
Trisaccharide 52.
Tristearin 216.
Triticonukleinsäure 656, 659.
Trommersche Probe 32.
Tropasäure 445, 448.
Tropasäure-tropinester 448.
Tropin 448.
Trypsin 477 ff.
Tryptophan 328.
— Abbaustufen 598.
— Abbau zu Kynurensäure 608.
— Quelle für Glukose? 208.
— Unersetzbarkeit 499.
Tryptophol 458.
Tunicin 61.
Turazin 716.
Turizin 442.
Tyramin 438, 527.
Tyrosin 326.
— Abbaustufen 597 ff.
— durch Phenylalanin vertretbar 499.
— liefert Azeton 602.
— Quelle für Glukose? 208.
— Quelle für Homogentisinsäure 563.
m-Tyrosin 601.
Tyrosinase 327.
Tyrosol 458, 598.
— Vorkommen in Pflanzen 440.

U.

Überempfindlichkeit 402.
Umsatzeiweiß 538.
Umsatznukleinsäuren 667.
Umsatznukleoproteide 667.
Uraminobenzoësäure 578.
Uraminoisaethionsäure 578.
α-Uraminopropionsäure 345.
Uraminosäuren 345, 619.
Uransalze, Glukosurie 158.
Uranylsulfat als Katalysator 87.
Urazil 649.
— Synthese 650.
Urease 436.
Ureïnpropansäure 345.
Uridin 655.
Uridinphosphorsäure 656, 657.
Urikase 672.
Urikolytisches Ferment 672.
Urinporphyrin 695.
Urobilin 710.
Urobilinogen 710.
Urochloralsäure 123.
Urochrom 716.
Urochromogen 716.
Uroerythrin 716.
Uroferrinsäure 637.
Urokaninsäure 635.
Urorosein 518, 523, 716.

V.

Valeraldehyd 323.
Valeriansäure 212, 455.
— Abbau 193.
Valin 319.
— Abbau 192.
— liefert kein Azeton 595.
— Quelle für Glukose? 208.
Verdauung der Kohlehydrate 99.
Verdauungsdrüsen, Beziehung zur Bildung von Purinbasen 681.
Verfettung nach Vergiftungen 292 ff.
Vergiftungen, intestinale 526.
Vernin 655, 664.
Vernix caseosa, fetthaltiges Sekret 309.
Verseifung 216.
Vicianose 46.
Vignin 396.
Vitamine 77, 107.
Vitellin 400.
Vitiatin 628.
Vizilin 396.
Vizin 664.
Volemit 16.
Vormagen 100.

W.

Wachse 224.
Wärmehaushalt, Funktion des Fettes bei 280.
Walrat 224.
— Resorption 266.
Wechselbeziehungen zwischen Pflanze und Tier 93.
Weinsäure 14.
Weizenstärke 58.
Whartonsche Sulze 397.
Wiederkäuermagen 100.
Wollfett, Zusammensetzung 308.

X.

Xanthelasma 306.
Xanthin 647.
— Abbau 670 ff.
— Vorkommen und Nachweis 649.
Xanthinbasen, methylierte 662 ff.
Xanthinsteine 685.
Xanthobilirubinsäure 711.
Xanthome 306.
Xanthophyll 82, 699.
Xanthoproteinreaktion 325.
Xanthosin 655.
Xanthosis diabetica 715.
Xylit 30.
Xyloketose 30.
Xylol, Verhalten im Organismus 556.
Xylonsäure 30.
Xylose 27, 29, 30.
Xyloside 68.
Xylo-trioxyglutarsäure 30.

Z.

Zein 396.
Zellkerne, Nukleoproteide der 643.
Zellobiase 105.
Zellobiose 51, 61.
Zellproteasen 538.
Zellulose 61.
— Abbau 61.
— Abbau im Darmkanal 103.
Zellulosenitrate 61.
Zerotinsäure 309.
Zerylalkohol 309.
Zetylalkohol 224.
Zimtsäure 282.
Zoosterine 225.
Zuckerabbau 121 ff.
Zuckerarten 12.
Zuckergehalt des Blutes 145.
Zuckerharnruhr 178 ff.

Zuckernachweis 32.
Zuckersäure 36.
Zuckerstich 153.
Zuckerzentrum 153.
Zustandsänderungen der Proteine 389.
Zyanamid 430, 629.
Zyanursäure 580, 589.
Zyklopterin 398.
Zymase 126.
Zyprinine 398.
Zystein 317, 551.
Zysteinsäure 235, 318, 551.
Zystin 317.
Zystin, seine Bedeutung 499, 553.
Zystinurie 318, 522, 549, 599.
Zytidin 655.
Zytidinphosphorsäure 656 657.
Zytosin 650 ff.

Berichtigungen.

Die Seite 22, oben, gemachte Bemerkung, wonach es noch nicht gelungen ist, die Konfiguration von d- und l-Alanin festzustellen, ist überholt. Vgl. hierzu S. 316.

S. 206 muß es in der zweiten Formelreihe statt Metyhylglyoxal heißen Methylglyoxal.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.

BINDING SECT. DEC 29 1971

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

QP
514
A3
1923
T.1

Abderhalden, Emil
Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5., neu bearb. Aufl

Biological & Medical